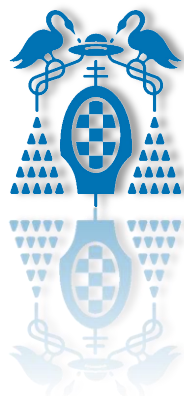




DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES



**Eficacia del primer tratamiento sistémico con glucocorticoides
en la enfermedad inflamatoria intestinal.**
Revisión sistemática y serie de casos.

Trabajo presentado por el Licenciado en Medicina

D. Antonio López San Román, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Director:
Prof. D. Agustín Albillos Martínez

*Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá
Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal
Comunidad Autónoma de Madrid, España*

Madrid 2009

DOSTLARIMA, BANA YARDIMCI OLAN HERKEZE.

A mis amigos de verdad, a los que me han ayudado.

INTENCIÓN.....	5
INTRODUCCIÓN	8
UN APUNTE HISTÓRICO	9
BREVE HISTORIA DE LA TERAPÉUTICA DE LA EII	14
VALORACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO	23
<i>Respuesta y remisión.....</i>	23
<i>Curación endoscópica y normalización de marcadores.....</i>	24
<i>Otras valoraciones de respuesta.....</i>	26
EL TRATAMIENTO ACTUAL DEL BROTE AGUDO DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	28
<i>Tratamiento del brote agudo de enfermedad de Crohn.....</i>	32
<i>Tratamiento del brote agudo de colitis ulcerosa.....</i>	34
LAS CONSULTAS DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	36
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	38
JUSTIFICACIÓN	38
OBJETIVOS	42
MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
MÉTODOS PARA EL ESTUDIO DE LA COHORTE DE PACIENTES	43
<i>Identificación, selección y criterios de inclusión.....</i>	43
<i>Criterios de tratamiento.....</i>	47
<i>Fármacos.....</i>	49
<i>Valoración de la respuesta.....</i>	50
MÉTODOS PARA LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	53
<i>Objetivo.....</i>	53
<i>Búsqueda bibliográfica.....</i>	53
<i>Selección de publicaciones.....</i>	57
<i>Evaluación.....</i>	58
<i>Valoración de la calidad.....</i>	59
<i>Medidas de evolución.....</i>	59
<i>Recolección de los datos.....</i>	60
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61
<i>Métodos estadísticos para el meta-análisis.....</i>	62
<i>Métodos estadísticos para la comparación de resultados.....</i>	63
RESULTADOS	64
RESULTADOS DE LA COHORTE DE PACIENTES	64
<i>Respuesta a largo plazo.....</i>	73
<i>Predictores de respuesta.....</i>	77
RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	80
<i>Características de los estudios seleccionados.....</i>	81
<i>Definiciones.....</i>	81
<i>Descripción de las series incluidas en la revisión sistemática.....</i>	83
<i>Resultados del metaanálisis.....</i>	87
<i>Comparación de resultados entre los de la serie personal y los datos conjuntos de la revisión sistemática.....</i>	92
DISCUSIÓN.....	100
CONSIDERACIONES GENERALES.....	100
RESPUESTA A GLUCOCORTICOIDES	106
<i>Respuesta a corto plazo.....</i>	106
<i>Respuesta a largo plazo.....</i>	109

CONCLUSIONES.....	118
BIBLIOGRAFÍA.	119

INTENCIÓN

Este trabajo nace de forma natural de la convergencia de dos observaciones personales. Quisiera exponerlas en su lugar propio, que es el principio de este escrito, pues juntas explican y justifican todo lo que a continuación se desarrolla.

La primera observación tiene que ver con la apreciación del significado e importancia de las enfermedades crónicas, definidas como aquellas que afectan a una persona de manera prolongada y que no tienen una tendencia espontánea a la curación. Estas entidades representan cada vez un mayor porcentaje de la actividad de un médico de hospital, y esto ocurre en todas las especialidades. Curiosamente, la Historia de la Medicina nos enseña (1) que los hospitales nacieron como lugares en los que convivían convalecientes y moribundos, separados por poco más que la Divina Providencia o la buena suerte. Con el tiempo, los médicos de Hospital pasaron a atender sobre todo a pacientes agudos. Los pacientes crónicos serían visitantes excepcionales del Hospital. Ya más cerca de nuestros tiempos, el advenimiento de medios terapéuticos de mayor eficacia relativa, consiguió en parte transformar las enfermedades agudas mortales en enfermedades crónicas, al evitar el fallecimiento del paciente y sustituirlo por un estado más o menos aceptable de enfermedad. De nuevo son entonces los pacientes crónicos, afectos por enfermedades sistémicas no

inmediatamente mortales, los que representan la gran mayoría de ingresados en los servicios médicos de un hospital moderno. El papel del médico es casi entonces el de acompañante del paciente a lo largo de su enfermedad, disminuyendo las complicaciones y las secuelas, alargando el tiempo de supervivencia y mejorando, si ello fuere posible, la calidad de vida. El idioma inglés no habla, en estos casos, de tratamiento de una enfermedad (*treatment*), sino de *management*, un término que se traduce mal al español como *manejo* y que da idea de la naturaleza más compleja y paliativa de la ayuda que el médico ofrece a la persona enferma, lejos de la acción curativa que todos quisiéramos poder dar a los pacientes.

La segunda observación tiene que ver con los atributos del médico como persona y como profesional. En general, debe tener idealmente una serie de características intelectuales, que lo ayudarán en el desarrollo de su profesión. Sería difícil intentar enumerarlas, y también ocioso, pues serán distintas para cada persona y en cada puesto de trabajo. En una primera fase, el estudio metódico, el escepticismo sano y la curiosidad científica, ayudan a adquirir y evaluar el *corpus* de los conocimientos médicos. Pasado el periodo de formación inicial, el médico desarrolla su actividad basándose en otros pilares, como la responsabilidad y la constancia. En el momento de llegar a la madurez profesional, uno quizás entiende que la capacidad de reflexión puede y debe servir como instrumento continuado de evaluación de la propia actividad.

Los dos pensamientos anteriores se unifican cuando llega el momento de explicar el propósito de esta Tesis. El trabajo en una Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) ha posibilitado la acumulación de una experiencia clínica que, adecuadamente recogida y tabulada, permite la comparación con la de otros autores, publicada en la literatura internacional. Esta comparación, a su vez, puede emplear las herramientas pertinentes de búsqueda bibliográfica y de análisis matemático para ser completa y estar adecuadamente expresada.

Por estas dos razones nace este trabajo. Sin desdeñar el estudio de aspectos experimentales o de aplicación clínica marginal, el propósito de esta Tesis es revisar los resultados de la toma de decisiones cotidiana en el cuidado de los pacientes afectos de EII en nuestro medio. Se trata de saber si ofrecemos a nuestros pacientes el mejor cuidado de su situación, si nuestra manera de actuar es dignamente comparable a la mejor evidencia que en el mundo haya disponible.

Obviamente, una Tesis debe idealmente aportar algo que diferencie la experiencia propia de la de otros médicos, y esto ocurre también en nuestro caso.

INTRODUCCIÓN

Vamos a hablar a partir de ahora de la EII, y es preciso definir a qué nos referimos. Se trata de un término consagrado por la práctica con el que hacemos referencia, fundamentalmente, a dos entidades: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Otras veces se incluye en esta definición a la colitis indeterminada/inclasificable (2), que ciertamente constituye en un primer momento un porcentaje pequeño pero apreciable de los pacientes diagnosticados de EII. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con colitis indeterminada se pueden adscribir con el tiempo de manera más o menos fidedigna a una de las dos entidades mayores (3).

Existe otra serie de cuadros, que, en rigor, podrían denominarse también EII, ya que se trata de entidades de naturaleza inflamatoria que afectan crónicamente a una porción u otra del tubo digestivo. Entre ellas, están la colitis microscópica, la enteritis eosinofílica, algunas infecciones intestinales de curso crónico (como la colitis por *Aeromonas*) y otras más. Sin embargo, como decimos poco más arriba, cuando se habla de EII *sensu stricto*, nos estamos refiriendo a las dos enfermedades principales, que son las que afectan a los pacientes de cuya evolución trataremos a continuación.

Un apunte histórico

A lo largo de la Historia de la Medicina, la EC y la CU tardaron en ser reconocidas como independientes, y en recibir la categoría nosológica que hoy detentan (1). Como es sabido, sus síntomas están lejos de ser patognomónicos, ni siquiera específicos. Es de suponer, que los pacientes afectados de EC o de CU debieron quedar, durante siglos, adscritos al grupo de las llamadas consunciones, o al de las disenterías (1).

La primera de las dos enfermedades en obtener reconocimiento específico es la CU (4). Esto ocurrió quizás por dos razones. La primera, lo llamativo de uno de sus síntomas, la rectorragia, que hace que en el ámbito francófono se la conozca preferentemente como *rectocolite hémorragique*. Y la segunda, decisiva, la aparición bastante temprana de una de las primeras técnicas endoscópicas de las que se beneficia la Medicina: la rectosigmoidoscopia rígida (1). Unos años después, quizás primero en Polonia y posteriormente en los Estados Unidos de Norteamérica (4), se consigue separar la EC de la tuberculosis intestinal, con la que comparte numerosas características clínicas.

Las semejanzas aparentes en el curso de ambas entidades se dan tanto en sus manifestaciones clínicas, a veces similares, como en la población a la que afectan y en el tratamiento que requieren. Estas similitudes hacen natural su

agrupación bajo el término de EII. Consideradas previamente como rarezas médicas, hay dos factores que a mediados del pasado siglo XX determinaron que se las comenzara a conocer y a reconocer. El primer factor fue el aumento de su incidencia, notorio desde los años 1950 en el mundo escandinavo y anglosajón, y que poco más tarde se hizo extensivo a todo el mundo occidental (5,6). El segundo factor fue la aparición de medios terapéuticos eficaces, que, como se apuntaba al principio, transformaron una situación frecuentemente mortal (7) en una enfermedad crónica.

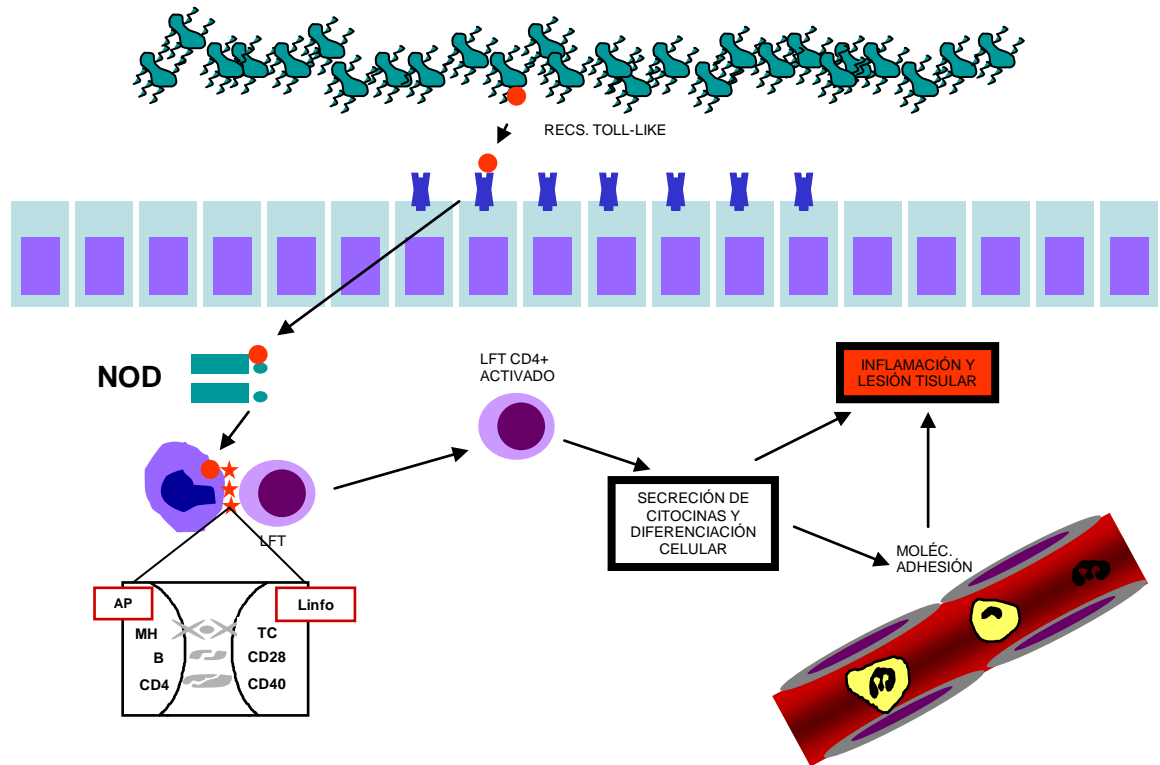
Se entra a partir de ese momento en un gradual y sostenido incremento del conocimiento de estas entidades. Los avances en el conocimiento de su fisiopatología y de los medios diagnósticos se suceden desde los años 1970 hasta la actualidad (8-14). Echando la vista atrás, podemos ver como la evolución del conocimiento corrió en paralelo con las modas y maneras en la que la Medicina del siglo XX intentó explicar el mundo. Se suceden en este tiempo una serie de corrientes médicas, que encuentran su equivalente en el terreno específico de la EII. En el momento en el que la Medicina cree apasionadamente en la Genética como causa de las enfermedades, la EII participa con los estudios en gemelos, que demuestran que existe un componente personal en ambas entidades (15). En los años en los que se apuntó la importancia de los factores psicosomáticos en el momento y curso del enfermar, aparecen las descripciones de las alteraciones psicológicas en estos pacientes (16-18). Obviamente, cuando se

reconoce la importancia de los mecanismos inmunes en las distintas entidades médicas, la investigación en EII adquiere buena parte del protagonismo, y se describen en ellas una serie de alteraciones y trastornos inmunológicos, que explican de manera elegante (aunque, desgraciadamente para nosotros, no sencilla) la sucesión de alteraciones que aparecen en estas enfermedades (8-10). Quizás hubo un momento en que los avances en el conocimiento de la EII quedaron apartados de las corrientes investigadoras de la Medicina General, probablemente por la desesperante falta de resultados. Concretamente, se trata de las épocas en la que se comenzaron a interpretar, entender e identificar las enfermedades infecciosas. La causa microbiana de la EII ha tenido numerosos candidatos, como *Chlamydia* o *Fusobacterium* (19-20) en el caso de la CU y *Mycobacterium* y los virus del sarampión en el caso de la EC (21-22). En una y otra enfermedad, se ha invocado también el papel de una disbiosis, de un desequilibrio, más que de un agente específico (23). Sin embargo, hoy por hoy nada de todo esto se ha probado de manera convincente (24-25).

Y es una lástima que desconozcamos qué es lo que inicia la EII. Porque, a falta de la identificación de este detonador inicial, hoy podemos engranar de manera satisfactoria todo el conocimiento previo acerca de la EII (8-10) en cuanto a explicar su génesis y desarrollo (figura 1). Simplificando mucho, podemos explicar que lo que ocurre en la EII, es que, sobre un terreno genéticamente predispuesto, en el cual se reconoce hoy la importancia de la

codificación de la respuesta ante agentes infecciosos, se da una alteración cuantitativa y cualitativa de la respuesta inmune del organismo, que causa una inflamación intestinal inadecuada y prolongada. Esta, por supuesto, se manifiesta clínicamente de la manera que conocemos y determina en los pacientes los comprensibles cambios psicológicos que los marcan a veces. Pero sin embargo, seguimos sin saber qué ocurre al principio, desconocemos qué es lo que pone en marcha esta serie de eventos que, con demasiada frecuencia, representan para el asustado paciente y para el perplejo médico el comienzo de una historia muchas veces desafortunada.

¿A qué viene esta reflexión histórica? Su objetivo es poner de manifiesto la paradoja que hemos vivido hasta fechas recientes en el terreno de la EII: la inmensa disparidad entre el profundo conocimiento de su fisiopatología y lo elemental de los medios disponibles para su control.



Adaptado de gráfico de Dr. Miquel Sans

Figura 1. Esquema simplificado de la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los antígenos que se encuentran en la luz intestinal interactúan con los receptores toll-like de la membrana del enterocito. Estos activan los receptores NOD2 de la región submembrana, los cuales modulan la interacción entre la célula presentadora de antígenos (APC) y los linfocitos T (T CD4+). La interacción comprende mecanismos de estimulación y coestimulación, en los que se ven implicados sistemas de reconocimiento celular como los del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). La activación del linfocito determina la secreción de citocinas y la diferenciación celular, además de promover la llegada y entrada de otras células inflamatorias al foco. Todo ello termina originando la inflamación y la lesión tisular características de estas enfermedades.

Breve historia de la terapéutica de la EII

No es bueno engañarse, y por ello debemos admitir que, durante la inmensa mayoría del tiempo en el que ha existido la Medicina con tal nombre, lo mejor que hemos podido hacer los médicos es estar junto al paciente y confiar en el hecho de que una buena parte de las enfermedades evolucionan favorablemente, permitiendo el reconocimiento de la fuerza curativa de la Naturaleza, denominada *vis medicatrix Naturae*. Ya lo dijo Voltaire, con un sarcasmo que le era característico: el arte de la Medicina consiste en entretener al paciente mientras la Naturaleza lo cura. Pero otras veces, si la enfermedad por la que el médico era llamado a la cabecera del paciente no curaba espontáneamente y se producía el fallecimiento, quedaban dos opciones. Una, la más digna, era intentar quedarse junto a los allegados y apoyarlos en un trance forzosamente difícil y doloroso. La otra, mucho menos caritativa, pero más segura, era hacer mutis por el foro y esperar mejor suerte la próxima vez. Por supuesto, nada es así de simple, y siempre han existido pequeños gestos terapéuticos, a veces de una eficacia innegable, que son probablemente los que explican la asombrosa persistencia de la confianza social en el médico. Por ejemplo, llama la atención lo precoz de los intentos de cirugía menor, como las extracciones dentales o la evacuación de abscesos. O no tan menor, como las trepanaciones o la facotomía. Otras pudieron ser el empleo de febrífugos, o el

reconocimiento de la importancia en algunos casos del ayuno más o menos prolongado.

En el cuidado de las personas con EII, la *vis medicatrix Naturae* sigue existiendo, está con nosotros en el día a día, y la empleamos dentro del arsenal terapéutico. Pero hoy la hemos completado y transformado, llegando a lo que conocemos como *efecto placebo* (26-30). Probablemente se le puede otorgar el honor de ser el primer gesto terapéutico del que se beneficiaron los pacientes con EII, junto con otros de tipo general como el reposo o el ayuno. Esto explica los aparentes éxitos de medidas terapéuticas antiguas, que hoy nos parecen tremendamente inocentes (31). Estos días la historia se repite con muchas, aunque no con todas, de las llamadas Medicinas Alternativas (32,33), cuya desmesurada popularidad (34) se explica sólo porque normalmente son inocuas (cosa que desgraciadamente no siempre se puede decir de la Medicina Clásica).

Probablemente, tras el efecto placebo, la siguiente medida en el tratamiento de la EII fue la Nutrición, y es curioso ver como un arma tan antigua e ilustre no termina de recibir la atención que merece. En efecto, está sobradamente demostrado que la Nutrición, las medidas dietéticas, pueden formar parte del arsenal terapéutico de la EII (35,36). Pero quizás no se reconoce de manera clara que el paciente con EII suele estar mal nutrido, que esta situación es a menudo empeorada por los propios médicos, y que

frecuentemente el paciente con EII deja el Hospital en peor estado nutricional del que traía al ingresar (37,38).

El tratamiento farmacológico de la EII ha pasado por una serie de vicisitudes, que se empiezan a aclarar a partir de los años 1970 con los trabajos cardinales de grupos europeos y estadounidenses (39-41). Los primeros fármacos con algún efecto apreciable fueron la sulfasalazina y los glucocorticoides. La primera fue diseñada por la médico sueca Nana Svartz (42-44), como medicamento antiinflamatorio para una serie de problemas articulares. Como beneficio adicional, se comprobó que aquellas personas que padecían colitis ulcerosa asociada a una espondiloartropatía mejoraban de sus síntomas intestinales. Aunque aún se emplea en Reumatología, en el tratamiento de la EII ha quedado relativamente relegada por la mesalazina, que es la parte de su molécula más asociada al efecto terapéutico y menos a los efectos adversos.

Los glucocorticoides habían sido “descubiertos” en el siglo XIX, en el que se emplearon de la manera menos elaborada posible alimentando con cápsulas suprarrenales de buey a pacientes con insuficiencia adrenal (45). Una vez conseguida la síntesis, su efecto antiinflamatorio les hace ganar popularidad rápidamente en el tratamiento de diversos cuadros de tipo alérgico o inflamatorio. El entusiasmo se vio atemperado por los graves y frecuentes efectos adversos, pero a nadie escapa que los glucocorticoides han representado

un punto de inflexión en Terapéutica y que, también en el ámbito de la EII, han salvado muchas más vidas de las que salvarán nunca fármacos mucho más evolucionados (7,46-49).

El uso de los glucocorticoides en la EII empieza de manera casi experimental y pronto es protagonista de un fenómeno que hasta hoy en día no ha hecho más que crecer: uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo fue el que sentó las bases para el uso de glucocorticoides parenterales en la colitis ulcerosa aguda grave (39), demostrando que se podía controlar de manera firme una enfermedad que hasta entonces podía ser mortal hasta en uno de cada tres casos graves (7). En el caso de la enfermedad de Crohn, los magños estudios norteamericano (40) y europeo (41) concluyen rápidamente que los glucocorticoides son eficaces en el control de los síntomas agudos de la enfermedad.

Pero los glucocorticoides también fracasan (49), y así se asoman poco a poco al escenario del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal otras familias de fármacos, como los inmunosupresores tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina) (50-52), el metotrexato (53), la ciclosporina (54), los antibióticos (23) y otros más. El tiempo ha consolidado a los primeros, azatioprina y mercaptopurina, como una alternativa válida, la primera, en el tratamiento de las situaciones de dependencia a glucocorticoides (50-52).

La enfermedad inflamatoria intestinal vuelve a ser protagonista de un cambio de paradigma en la Terapéutica con la aparición de los llamados tratamientos biológicos (55,56). No resulta fácil definirlos, aunque intuitivamente podemos suponer lo que son. Los fármacos clásicos son moléculas sintéticas o extraídas de la naturaleza, que ejercen su efecto por medio de la interferencia de su estructura química con el organismo. Por ejemplo, las benzodiacepinas son, por la naturaleza de su molécula, capaces de interactuar con un receptor GABAérgico, presente de manera natural en el organismo. Mediante su unión a este desencadenan acciones determinadas, en este caso sedación, ansiolisis e inducción del sueño, entre otras. Frente a ellos, los tratamientos biológicos promueven o bloquean directamente funciones del propio organismo, pues tienen estructuras idénticas a las de algunos de sus componentes o que son complementarias de los mismos. El ejemplo más básico de un tratamiento biológico es una transfusión de sangre. Los modernos *biológicos* han sido diseñados en buena parte después de desentrañar las vías fisiológicas por las que van a actuar y conocer la estructura de su equivalente o complementario natural. La manera en la que se sintetizan estos biológicos suele ser siempre mediante ingeniería genética, insertando una secuencia de ADN en el material genético de una bacteria o de un cultivo celular, y dejando que el proceso genuino y constitutivo de síntesis de proteínas haga el resto. El ejemplo más clásico de tratamiento biológico probablemente es la insulina. Primero se

reconoció su existencia, luego se aisló de otros animales (bóvidos, cerdo) y finalmente se sintetizó para permitir una producción masiva y pura.

En el caso de la EII, el primer biológico que irrumpió en escena fue el infliximab. Probablemente, el primer paso que se dio para su síntesis fue el reconocimiento de que los linfocitos eran capaces de sufrir una diferenciación específica después de interactuar con un antígeno, con el que contactan gracias a una célula presentadora. Se enunció así el que hoy llamamos paradigma Th1-Th2 (11-14), según el cual los linfocitos podrían dar lugar a una respuesta tipo Th1, de naturaleza facilitadora y en la que las principales citocinas implicadas eran el interferón gamma, la interleucina-2 y el factor de necrosis tumoral beta, o bien a una respuesta Th2, de naturaleza más bien humoral y en la que destacaban por su papel las interleucinas 4, 5, 10 y 13. Esto, por supuesto, no era tan sencillo, y sabemos hoy que se trata de una simplificación excesiva, un lecho de Procusto inmunológico (8,11,13), pero sirvió para que se fueran conociendo los actores del proceso y las vías metabólicas. Se reconoció pronto que uno de ellos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), era capaz, como su nombre indica, de inducir la muerte de líneas celulares neoplásicas (57). Parecía que este TNF-alfa ocupaba un papel central en la muy importante respuesta linfocitaria tipo Th1 y, por lo tanto, su inhibición debería poder detener procesos morbosos en los que esta se encontraba implicada. La síntesis de lo que hoy llamamos infliximab, que nació como cA2, fue dirigida por el

conocimiento de la citocina que se quería bloquear y de sus acciones. Los primeros ejemplos en los que se intentó el empleo de infliximab, como la sepsis, la hepatitis alcohólica o la insuficiencia cardiaca, no se eligieron siempre de manera afortunada (57,58). Pronto aparecieron sin embargo dos usos con trascendencia clínica indudable: la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide (59,60). En una y otra, no se exagera en absoluto si se dice que los fármacos biológicos han representado una vía nueva y apasionante en el tratamiento, y que la calidad de vida de los pacientes ha mejorado de manera considerable con su empleo. En cuanto a la enfermedad de Crohn, más específicamente, se ha comprobado el efecto de infliximab en laboratorio (61), pero, sobre todo, en la clínica, en la que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria y fistulosa, tanto de forma aguda como en el mantenimiento de la respuesta (62-66).

La aparición de un segundo biológico, el adalimumab, nos ha facilitado el entender y manejar los efectos adversos del infliximab, y el disponer de un fármaco eficaz para elegir como primera línea alternativa o para rescate de segunda línea en los fracasos, intolerancias o pérdidas de respuesta ante éste (67-73). Quizás pronto aparezcan en la clínica diaria otros biológicos, que ya conocemos, como el certolizumab (74) o el natalizumab (75).

Dentro de las diferentes hipótesis infecciosas de la enfermedad inflamatoria intestinal, quizás la más longeva y viva sea la que implica a *Mycobacterium avium complex paratuberculosis*. Diferentes intentos de aplicar tuberculostáticos al tratamiento de la enfermedad de Crohn no han deparado resultados definitivos, pero tampoco han fracasado de una manera tan radical que se haya abandonado completamente esta línea de trabajo (24,76)

La cirugía no ha dejado nunca de estar presente en el arsenal terapéutico de la EII, ni es probable que lo deje de estar (77,78). Representó durante largo tiempo la única alternativa con eficacia sostenida en el tratamiento de la EC, y la opción salvadora en aquellos pacientes con CU de curso poco más que moderado (78). Las indicaciones clásicas se han ido puliendo y limitando, y no debe nunca escapar a nuestra consideración que la indicación quirúrgica hecha a tiempo y llevada a cabo por manos expertas es una opción consolidada por el tiempo y que ha permitido restaurar la calidad de vida en una cantidad ingente de pacientes (77,78). Las técnicas y su realización son cada vez más económicas, fisiológicas y cuidadosas (79-82). No en vano, se ha dicho que la mejor combinación para atender a un paciente con EII es la que reúne a un cirujano mesurado y un gastroenterólogo impetuoso.

La endoscopia, que a veces parece querer ser la hermana menor de la Cirugía, desempeña un papel indudable en el diagnóstico de la EII. Pero además, poco a poco entra en el terreno del tratamiento (83,84).

Valoración de la eficacia del tratamiento

Ante la cantidad y variedad de medios terapéuticos de que disponemos, se comprende que ninguno de ellos es ni bueno, ni definitivo. Es por eso necesario que el clínico sepa orquestarlos para conseguir los objetivos del tratamiento. ¿Cuáles son estos? Son probablemente cambiantes, y diferentes para cada paciente, cada médico y cada momento (85,86).

Al considerar los ensayos clínicos (87,88) se ha analizado qué es exactamente lo que le debemos pedir a un tratamiento. No es el momento de entrar a fondo en ello, pero se pueden enumerar una serie de puntos importantes, para tenerlos en cuenta.

Respuesta y remisión

En general, lo primero que se pide es la mejoría, que en este caso llamamos respuesta terapéutica. Sólo será completamente válida si es precursora del segundo y más sólido objetivo del tratamiento, que no es otro que la remisión clínica, es decir, la desaparición de los signos, síntomas y alteraciones analíticas relacionadas con la enfermedad.

A pesar de su importancia central, las definiciones de respuesta y de remisión no están en absoluto claras. Por un lado, tenemos la opción más intuitiva: ha respondido el paciente que, tras la aplicación del tratamiento, presenta menos síntomas y signos que antes de recibirla. Y ha entrado en remisión aquel que ya no sufre manifestación alguna de la enfermedad. Se han diseñado numerosos índices clínicos que intentan cuantificar estas variaciones en el estado de salud (87-91). Incluso se han confrontado, de manera lógica, los índices clínicos propuestos por los médicos con las definiciones de respuesta y remisión acordadas por los propios pacientes (92). Pero, ni todos los índices clínicos han sido suficientemente validados, ni parece que ninguno vaya a imponerse a los demás en el futuro.

Curación endoscópica y normalización de marcadores

Por otra parte, aunque nos pusiéramos completamente de acuerdo en cuál es el índice clínico que debemos usar para medir la respuesta al tratamiento en la EII, pronto nos resultaría obvio que son numerosos los pacientes que presentan datos evidentes de persistencia de la enfermedad, en ausencia de síntomas o signos derivados de la misma. Por ejemplo, sabemos que tras un curso aparentemente exitoso de glucocorticoides en la EC, sólo uno de cada tres pacientes presentará curación de las lesiones mucosas (93). O también que en

casi cualquier ensayo clínico sobre CU, la tasa de remisión clínica es siempre superior a la de remisión endoscópica, y no digamos ya histológica (94,95).

Finalmente, la sofisticación de los medios diagnósticos pone a nuestra disposición pruebas de elevadísima sensibilidad y especificidad (96), que nos permiten añadir aún un tercer grupo de pacientes, que se encuentran en remisión clínica, endoscópica e histológica, pero en los que la anormalidad en estas determinaciones (calprotectina o elastasa de polimorfonucleares en heces, proteína C reactiva u orosomucoide en suero...) persiste (97).

Parece que a mejores medios de búsqueda de la actividad, más difícil va siendo demostrar que un paciente concreto ha tenido respuesta o ha entrado en remisión. Por ello, a veces se vuelve a las definiciones más o menos intuitivas que señalábamos al principio, y esto es muy notorio en los casos en los que se presentan largas series clínicas correspondientes a la práctica real (3,98-101). Esta actitud está plenamente justificada, o al menos tiene igual enjundia que el empleo de índices clínicos precisos. Así lo veremos más adelante.

Otras valoraciones de respuesta.

Pero la valoración de la respuesta no puede basarse sólo en parámetros clínicos, ya que la vida cotidiana de un paciente va mucho más allá del recuento de una serie de signos y de síntomas (102).

La valoración de la calidad de vida en la salud y enfermedad es una aportación relativamente reciente, que busca quizás calibrar la eficacia de un tratamiento por sus efectos últimos en lo que el paciente percibe. Desde luego, se trata de un punto de vista muy razonable: de poco vale que un tratamiento normalice este o aquel parámetro, si el paciente no percibe el beneficio de manera clara. La definición de calidad de vida (103) ha tenido históricamente dos aproximaciones. Una la concibe como una entidad unitaria, y la otra la considera un constructo compuesto por una serie de dominios. La Calidad de Vida ha sido definida, con dificultad (103), como (a) la calidad de las condiciones de vida de una persona, (b) la satisfacción que la persona experimenta con dichas condiciones vitales, (c) la combinación de ambos componentes (calidad de las condiciones de vida más la satisfacción que estas producen) y (d) la combinación de las condiciones de vida y la satisfacción personal, influidas por la escala de valores, las aspiraciones y las expectativas personales.

Los instrumentos de medida de la calidad de vida relacionada con la salud, se dividen en genéricos y específicos (104). Los genéricos, cuyos exponentes

principales son probablemente el Euro-QoL y el SF-36, pueden emplearse en cualquier situación o grupo. Los específicos han sido diseñados para determinadas situaciones patológicas, desde una fractura de cadera hasta la enfermedad tumoral metastásica, con el objeto de que el análisis de la influencia de estas situaciones sobre la calidad de vida se aquilate lo más posible.

En el terreno de la enfermedad inflamatoria intestinal, hay poca discusión acerca del instrumento empleado para medir la calidad de vida de los pacientes. En general, se emplea el denominado IBDQ (104,105). Inicialmente, constaba de un número elevado de cuestiones, pero diferentes autores han ido reduciendo la complejidad del cuestionario, manteniendo al mismo tiempo su poder de discriminación, hasta llegar a las versiones más recientes (105,106)

El tratamiento actual del brote agudo de enfermedad inflamatoria intestinal

Las situaciones en las que una persona afecta de EII requiere tratamiento para el alivio de su proceso son diversas. Generalizando mucho, podemos dividirlas en tres tipos de intervenciones: el tratamiento del brote agudo, el de mantenimiento de la remisión y el tratamiento que podemos denominar de apoyo, en el que se presta atención a facetas de la EII que no se relacionan tanto con su actividad como con sus secuelas en el organismo (anemia, osteoporosis, diarrea colerética, síndrome de intestino corto post-resección, etc...)

Nos referiremos a continuación exclusivamente al tratamiento del brote de EII, ya que es la situación en la que se basa nuestro estudio. Antes de entrar en las consideraciones específicas de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, podemos hacer una serie de comentarios generales acerca del tratamiento del brote.

La decisión de cuándo, a quien y cómo tratar en un brote agudo de EII viene dada por un factor principal, la *gravedad* del brote. La definición de esta no es fácil, ya que se trata de un término vago pero con gran carga intuitiva. Se podría definir gravedad como la repercusión fisiológica, funcional y en la calidad

de vida que los fenómenos inflamatorios asociados a la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal presentan en un paciente y un momento determinados. La evaluación de la gravedad de un brote se puede hacer de múltiples formas. Se han descrito fundamentalmente dos maneras de definir la gravedad (88,89). La primera se basaría en el empleo de una determinación analítica aislada, que se correlacionara con la intensidad de la enfermedad. Ha habido muchos candidatos: proteína C reactiva, orosomucoide, velocidad de sedimentación, niveles de diferentes citocinas... Sin embargo, ninguna de estas determinaciones ha mostrado una fiabilidad diagnóstica suficiente. La segunda aproximación, que goza de mayor popularidad, emplea los llamados índices clínicos. Se definen como una puntuación surgida de la suma de las calificaciones que se aplican a distintos parámetros obtenidos en el momento del encuentro con un paciente de EII. Por ejemplo, se pregunta al paciente sobre la presencia de dolor abdominal, de diarrea, de fiebre y de malestar general, asignando 0 puntos ante la ausencia de estos datos y 1 punto ante su presencia. Es fácil comprender que las puntuaciones van a oscilar entre 0 y 4 puntos, y que el paciente más afectado clínicamente va a tener una mayor puntuación. Si queremos mayor precisión, daremos al paciente la posibilidad de calificar cada síntoma entre 0 y 3 puntos, por ejemplo, y así la escala variará de 0 puntos (paciente asintomático) a 12 puntos (paciente que sufre los cuatro síntomas en su intensidad máxima). Una mejor evaluación de la situación clínica puede hacerse si, además de recoger síntomas del paciente, añadimos signos clínicos

(temperatura, pulso) o valores de análisis (hematocrito, albúmina), que aumentarán la objetividad de la medida de la gravedad del proceso. Esto que acabamos de hacer se ha repetido numerosas veces a lo largo de la historia de la EII, y de esta manera sencilla e imperfecta se han generado los índices más importantes que empleamos. En una segunda fase, después de haber empezado la casa por el tejado, se aplicaron estos índices a una serie de pacientes, comprobando si, efectivamente, la evolución de los mismos era la que la puntuación en los índices predecía. Sin embargo, otros índices se diseñaron de manera más lógica, mediante la observación prospectiva de una serie más o menos larga de brotes, recogiendo numerosas variables clínicas y analíticas en cada uno de los mismos, y elaborando, mediante análisis matemático, un índice que combinara aquellas que mejor predecían el resultado final. Un paso más allá en la evaluación de un índice de actividad lo determina el análisis de su correlación con la remisión o la respuesta definidas por el paciente, es decir, observar si el índice que empleamos y la gravedad que asignamos se corresponden con lo que el paciente piensa de su situación.

A pesar de que lo que acabamos de decir describe un panorama bastante regulado en lo que a la evaluación de la gravedad se refiere, lo cierto es que el empleo de índices se suele circunscribir a los ensayos clínicos o, como mucho, a situaciones en las que la práctica clínica exige una toma de decisiones sólida y

fundamentada, como por ejemplo el brote grave. El día a día del tratamiento de la EII probablemente se haga de manera menos regulada y más empírica.

¿Cómo podemos actuar entonces para diferenciar los brotes según su gravedad, y aplicar así el tratamiento indicado? En la práctica, se suele definir como *brote leve* aquel que no interfiere con la vida del paciente. El *brote moderado* tendría, en contraposición al leve, manifestaciones sistémicas que condicionan una limitación de la actividad personal. El *brote grave* se caracteriza porque la intensidad de los síntomas, de la repercusión general o de ambos, imposibilita el desarrollo de las actividades de la vida diaria y condiciona un estado de postración. El que esta evaluación empírica sea o no una práctica adecuada, no ha sido nunca adecuadamente estudiado, aunque sí se sabe (107) que incluso la valoración del clínico experto no es necesariamente correcta en todos los casos. Con esto tenemos que vivir.

Otra premisa del tratamiento del brote de EII es que se hace por lo general de manera escalonada. Hablamos de la *pirámide terapéutica* para remarcar que emplearemos sucesivamente una serie de fármacos, en general de menos a más potentes, para alcanzar el efecto deseado. Aunque esto ha sido tradicionalmente así, en los últimos tiempos se habla de la *inversión de la pirámide*, suponiendo que el empleo precoz de fármacos más potentes (si bien

frecuentemente también más tóxicos y caros) puede, en un plazo variable, mejorar la evolución del paciente.

Tratamiento del brote agudo de enfermedad de Crohn

La valoración de la gravedad de la EC, por lo general, se hace en nuestro ámbito mediante la apreciación subjetiva o, como mucho, mediante un índice sencillo, como el de Harvey y Bradshaw (108). El popular Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (40), empleado en la gran mayoría de los ensayos clínicos, tiene como principal defecto el que requiere para su cálculo que el paciente recoja los síntomas a lo largo de una semana.

Una vez que hayamos decidido si nos encontramos ante un brote leve, moderado o grave, procederemos a su tratamiento (109).

El brote leve de enfermedad de Crohn se trata con uno u otro fármaco, dependiendo de su localización (110-113); la tendencia general es a recomendar el uso de budesonida (corticoide de potente acción local y mínima biodisponibilidad sistémica) en la enfermedad de Crohn de localización ileal (112), y de mesalazina en el Crohn de colon (110,113). A las 2-4 semanas, procederemos a evaluar la respuesta. Si no la ha habido, o si la situación clínica ha empeorado, se progresa a tratamiento de brote moderado

El brote moderado, caracterizado por la presencia de síntomas generales, requiere por lo general de tratamiento con un antiinflamatorio más potente, y son los glucocorticoides los que, de momento, se siguen prefiriendo para esto. La eficacia de estos fármacos viene limitada, por un lado, por la existencia de fenotipos refractarios a ellos y, por otro, por los efectos adversos que su administración condiciona.

El brote grave, o el brote moderado refractario a las medidas anteriores, requiere una actuación más expeditiva. Por lo general, ésta incluye el ingreso del paciente, la administración de glucocorticoides IV y la atención a problemas colaterales, como son la nutrición o la prevención de complicaciones infecciosas o trombóticas.

La situación de resistencia al tratamiento esteroideo, que siempre había sido un momento dramático en la atención a los pacientes con EC, se ha solventado en buena parte por la aplicación de infliximab o adalimumab (114).

Por supuesto, esta aproximación es una generalización excesiva, pues en el tratamiento del brote nos encontraremos muchas veces con situaciones de gravedad intermedia, o podemos escoger el empleo temprano de fármacos que corresponden a otras situaciones terapéuticas, como los inmunosupresores.

Tratamiento del brote agudo de colitis ulcerosa

El tratamiento del brote de CU va a estar, como en el caso de la EC, guiado por la gravedad del proceso (115-121). Sin embargo, hay un factor adicional, que es la extensión de la enfermedad (95,120). En la CU disponemos de la posibilidad de administrar altas concentraciones del principio activo en la zona enferma mediante enemas, pero esto quedará lógicamente reservado a aquellos casos en los que el daño no se extienda proximalmente (a no ser que se emplee en conjunción con otro tratamiento).

Los pacientes con enfermedad leve se tratarán mediante la administración local, oral o combinada, de mesalazina o sulfasalazina. La prevalencia relativamente alta de efectos adversos con el empleo de esta última hace que la mayor parte de los autores prefieran la primera.

La enfermedad moderada se tratará como en el caso de la EC con glucocorticoides orales, y de manera similar podemos observar fenómenos de resistencia al tratamiento.

También es parecida la aproximación al paciente con enfermedad grave, que requerirá ingreso, tratamiento de apoyo y glucocorticoides parenterales.

Pero en el caso de la CU, si bien la experiencia reciente sugiere la eficacia del infliximab, es útil también el empleo en el brote agudo de ciclosporina o tacrolimus. Otras modalidades terapéuticas, como la aféresis de granulocitos y monocitos, no tienen aún definido su lugar dentro de este panorama (122).

Tanto en el caso de la EC como en el de la CU, la refractariedad absoluta puede ser una indicación de cirugía. Sin embargo, ésta no es la opción idónea en el tratamiento del brote agudo de EII, pues su aplicación en esta situación se asocia a una tasa alta de complicaciones y de mortalidad. Lo apropiado es esperar a lograr un cierto grado de remisión del brote y llevar a cabo la resección de forma programada.

Las consultas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La especialización de la atención al paciente va determinando, con el paso de los años, que un médico cualquiera deba aumentar y concretar sus conocimientos, si es que quiere mantenerse al día en un área cualquiera. Todos conocemos a personas excepcionales, que a través de una combinación de trabajo duro y genio, consiguen mantener un nivel óptimo de profesionalidad en la atención a personas con muy diversos problemas médicos. Pero, para el común de los mortales, buscar el trato óptimo con un determinado tipo de pacientes, viene a significar la pérdida de contacto con otras enfermedades. Este hecho, que se encuentra, junto con la existencia de técnicas instrumentales, en el origen del nacimiento de las especialidades médicas, va dando hoy lugar a las superespecialidades. Estas, en general, se estructuran alrededor de la atención a personas con enfermedades graves, complejas, o que precisan de recursos específicos para su tratamiento.

Las unidades de atención a personas con EII van proliferando en los hospitales del primer mundo, quizás buscando, además de todo lo anterior, el apoyo emocional en unas situaciones que resultan especialmente difíciles. Se ha recogido ordenadamente la experiencia de diferentes centros y países con las Unidades de EII, encontrando que su existencia hace que la asistencia al paciente con EII mejore cualitativamente (123), y que los pacientes que son

atendidos en una de estas unidades muestran mayor satisfacción y menos trastorno de su calidad de vida (124,125).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Justificación

Con nuestro trabajo, hemos querido examinar de manera sistemática la eficacia de los glucocorticoides en el tratamiento de pacientes con EII seguidos en una consulta monográfica. Con más exactitud, hemos estudiado la respuesta a corto y a largo plazo al primer tratamiento esteroideo en una serie de pacientes no expuestos previamente a estos fármacos. Ello requiere probablemente una explicación. ¿Por qué nos hemos centrado en un recurso terapéutico tan antiguo, en un momento en que el arsenal de que disponemos incluye cada vez más fármacos potentes, sofisticados y, con todas las limitaciones que este término presenta, específicos? ¿No representa una marcha atrás? Se podrá decir, comprensiblemente, que a buenas horas nos ocupamos del tratamiento esteroideo de la EII, ya que viene siendo empleado al menos desde la década de los 50 del pasado siglo.

La realidad es que, hoy por hoy, y probablemente por muchos años todavía, el tratamiento esteroideo es el que define un punto de inflexión en la historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal, a partir del cual el cuadro adquiere una entidad mayor y entra en requerimiento de tratamiento específico (126-128). A pesar de los pesares, los glucocorticoides significan aún

cambio cualitativo en la evolución del paciente con EII. Aquellas personas cuyo cuadro clínico no ha hecho nunca necesaria la administración de glucocorticoides tienden a permanecer en buen estado (101). El primer tratamiento esteroideo es, por así decirlo, el bautismo de fuego de estos pacientes. Pero, aún más importante, el panorama que se dibuja tras la aplicación de este primer tratamiento esteroideo es el que nos conduce a emplear o no medios terapéuticos de segunda o de tercera línea, y a identificar el subgrupo de pacientes con EII grave (129,130) en los que se van a concentrar la morbilidad, la mortalidad y el uso de recursos económicos (129,131). En el terreno experimental, los glucocorticoides podrían favorecer la pérdida de la inmunotolerancia, clave en la patogenia de la EII, originando quizás episodios repetidos de inflamación, pudiendo además contribuir a su efecto deletéreo una reducción de la apoptosis de las células del sistema inmune (132). En clínica, se ha demostrado que la necesidad temprana de esteroides sistémicos es un factor de riesgo tanto para padecer una enfermedad agresiva como para requerir tratamiento quirúrgico (133,134).

Además, por si esto no fuera suficiente, la administración de glucocorticoides en la EII se ha contemplado como algo implícito, inevitable y con una cierta connotación negativa, debida probablemente a sus frecuentes y a menudo llamativos efectos secundarios. Por otra parte, parece que, tras la

experiencia inicial, la comunidad médica no se ha querido preguntar por los resultados de esta aproximación terapéutica.

Un último punto a remarcar, y que hace diferente nuestro trabajo al del mero análisis de la respuesta a glucocorticoides en una serie amplia de pacientes, es que la respuesta va a ser forzosamente diferente en la primera exposición que en las sucesivas (126-128,132). Es conocido que el paciente con EII evolucionada presenta con frecuencia alteraciones fisiológicas e incluso anatómicas (resecciones previas, estenosis...) que influyen claramente en sus síntomas y hacen que la respuesta a uno u otro tratamiento no se pueda describir de manera clara.

Una vez expuesto lo anterior, uno esperaría que el tratamiento esteroideo en la EII hubiera merecido el interés y la dedicación de la comunidad científica. En realidad, y paradójicamente, resulta que son escasas las series que describen el efecto de los glucocorticoides en la EII, y mucho más raras aún las que lo hacen en pacientes en su primer tratamiento esteroideo. De éstas, ninguna en nuestro ámbito, hasta la presente aportación. Quizás este hecho haya venido condicionado por la eficacia de estos fármacos, que hacen que enfrentarlos a placebo no resulte ético a estas alturas (135,136). De ahí que las respuestas que ahora podamos buscar, no vayan nunca a provenir de un ensayo clínico

controlado y aleatorizado, siendo preciso recurrir al análisis ordenado de la experiencia práctica.

Intentar describir la respuesta al primer tratamiento esteroideo no implica sin embargo definir además las estrategias terapéuticas que hemos empleado en la totalidad de los pacientes. Hemos querido aislar el primer brote del curso posterior de la enfermedad y del resto de los episodios, pues representa el momento inicial en que la enfermedad se comporta de manera más pura en su respuesta al tratamiento. En este primer brote no son aplicables otros factores propios del curso de una enfermedad crónica que pueden condicionar el resultado terapéutico, como la integridad intestinal, la función inmunitaria (132) o las modificaciones del estado anímico de los pacientes. Sin embargo, es obligado hacer mención de lo que ocurre más allá de los glucocorticoides, para no limitarnos a examinar los resultados puntuales de una decisión terapéutica, inscribiéndolos más bien en el control de la enfermedad a lo largo de los años.

Objetivos

Una vez expuesto lo anterior, podemos enumerar los OBJETIVOS del presente trabajo:

- I. Determinar las **tasas y tipos de respuesta, a corto y a largo plazo, tras el primer tratamiento con glucocorticoides** de pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn o de colitis ulcerosa y tratados en una consulta monográfica en un hospital de tercer nivel.
- II. Estudiar los **posibles factores clínicos predictivos** de dicha respuesta.
- III. **Comparar nuestra experiencia** con la evidencia disponible tanto a través de una revisión sistemática como mediante el metaanálisis

MATERIAL Y MÉTODOS

Tenemos que diferenciar, por una parte, la forma en la que recogimos y analizamos nuestros resultados (correspondiente a los dos primeros objetivos), y por otra el modo en el que se hizo la revisión sistemática y la comparación de uno y otro conjunto de datos (tercer objetivo).

Métodos para el estudio de la cohorte de pacientes

Identificación, selección y criterios de inclusión

La Consulta Monográfica de EII del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario "Ramón y Cajal" de Madrid, funciona desde el año 1998. Presta atención a pacientes diagnosticados de EII, cumple sus objetivos docentes mediante la contribución a la formación de los Médicos Residentes en Aparato Digestivo y la realización de trabajos tutelados de Investigación, y participa, dentro de su labor investigadora, en congresos y publicaciones periódicas, así como en protocolos epidemiológicos y terapéuticos, nacionales e internacionales.

Tiene, como parte importante de sus herramientas, un registro pormenorizado de los pacientes atendidos, que en el momento de escribir estas líneas son casi 1000. Este registro se diseñó por el autor de este trabajo, y es él

quien supervisa su mantenimiento, de manera paralela al desarrollo de la actividad clínica: cada día de consulta, al finalizar, se introducen en él las observaciones clínicas que han tenido lugar. Esta recogida pormenorizada, prospectiva y personal de los datos es probablemente el mejor valedor de su exactitud.

Sometimos a la consideración del Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro la realización del presente estudio, obteniendo el visto bueno y la autorización pertinentes (acta nº 200). Los datos personales de los pacientes se han manejado manteniendo el anonimato.

Mediante el empleo del mencionado registro informatizado, obtuvimos para el presente trabajo datos acerca de todos los pacientes diagnosticados de CU o de EC entre Enero de 1998 y Diciembre de 2004, y que posteriormente fueron seguidos en nuestra consulta monográfica de EII. La información clínica recogida por nosotros de manera prospectiva se cotejó, para mayor seguridad, con la Historia Clínica de cada paciente.

El diagnóstico de EII se estableció en cada caso de acuerdo a los criterios habituales (137), con exclusión específica y por protocolo de entidades que pudieran confundirse con la EII, sobre todo enteropatías infecciosas.

El tiempo de seguimiento se escogió para permitir que quedaran depurados aquellos casos con presentación inicial sugerente de EII, pero cuyos síntomas y signos obedecían en realidad a otras causas. No consideramos para el presente estudio aquellos pacientes en quienes los datos clínicos (endoscopia, histología, tiempo y modo de evolución...) no permitían descartar que nos encontráramos ante un brote aislado de colitis aguda autolimitada de causa incierta.

Dado el frecuente cambio de diagnóstico durante los dos primeros años en los pacientes con colitis indeterminada (3), así como su escasa importancia cuantitativa (menos del 1-2% de los diagnósticos de EII), preferimos excluir a este grupo del estudio, centrándonos en la CU y la EC.

La extensión y el tipo de comportamiento (inflamatorio, estenosante o perforante) al momento del diagnóstico, se tipificaron según la clasificación de Montreal (tabla 1) (138)

Tabla 1. Clasificación de Montreal

A. Edad al diagnóstico

A1. Menos de 16 años

A2. De 16 a 40 años

A3. Más de 40 años

L. Localización

L1. Íleon terminal y áreas próximas del ciego

L2. Colon

L3. Unión de L1 y L2

L4. Tubo digestivo alto (no excluye cualquiera de las tres anteriores)

B. Comportamiento

B1. Inflamatorio

B2. Estenosante

B3. Perforante

P. Enfermedad perianal (no excluye cualquiera de las tres anteriores)

Criterios de tratamiento

Para definir los tratamientos recibidos por cada paciente, se empleó la exposición efectiva a los mismos. En el caso de los glucocorticoides, sólo se consideraron expuestos aquellos pacientes que los recibieron por vía sistémica, descartándose del análisis los episodios en que se emplearon glucocorticoides tópicos.

De acuerdo a las normas generales de tratamiento (110,116,117), se indicó una u otra terapia en función de la gravedad clínica. Esta se estimó de acuerdo al Índice de Harvey-Bradshaw en la EC, o al Índice Clínico Simple en la CU (108,115).

Una vez calibrada la gravedad de cada caso, se aplicaron los siguientes criterios de tratamiento:

- Para la CU
 - Los pacientes sin actividad clínica recibieron tratamiento con salicilatos de mantenimiento (generalmente, mesalazina)
 - Los enfermos con brotes leves también se trataron con mesalazina, a dosis doble de la empleada para el mantenimiento

- Para los brotes de intensidad moderada, empleamos tratamiento con glucocorticoides vía oral, y para los graves indicamos ingreso y tratamiento esteroideo parenteral
 - Los pacientes con dependencia a glucocorticoides, definida por la necesidad de nuevo tratamiento esteroideo en dos ocasiones en el plazo de 6 meses o 3 en el plazo de un año, se trataron con tiopurinas (azatioprina, por lo general).
 - El uso de la ciclosporina o de infliximab se reservó para el tratamiento de los pacientes con enfermedad refractaria a glucocorticoides
 - Las tiopurinas también se emplearon como terapia de mantenimiento en los pacientes con enfermedad refractaria a glucocorticoides (Domènech AZA tras CyA)
- Para la EC
- Los pacientes sin actividad clínica no recibieron tratamiento alguno
 - Los pacientes con brote leve y localización ileal fueron tratados con budesonida oral, y con mesalazina oral, si la localización era cólica
 - Los enfermos con brotes de intensidad moderada y grave se trataron con glucocorticoides administrados, respectivamente, por vía oral o parenteral.

- Los criterios de uso de las tiopurinas y del infliximab fueron los mismos que para la CU.

En una y otra enfermedad, la indicación quirúrgica se reservó para la ineficacia del tratamiento médico o para el control de las complicaciones.

Fármacos

Los salicilatos se emplearon por vía oral, en dosis de 2000-3000 mg/d (mesalazina). De usarse la vía tópica, se administraron como supositorios, espuma o enema, dependiendo de la extensión de la enfermedad a tratar.

Los glucocorticoides se emplearon por varias vías. Por vía oral, se utilizó prednisona 1 mg/kg/d, 6-metilprednisolona 0,8 mg/kg/d o budesonida 9 mg/d, esta última solo en casos de EC con localización ileocecal. Una vez controlado el brote estos fármacos se suspendieron de forma escalonada en un período de 3-5 meses. La metilprednisolona, 0,8mg/kg/día en bolo, fue el glucocorticoide elegido para la administración parenteral, seguido de una pauta oral descendente.

El primer inmunosupresor tiopurínico empleado fue siempre la azatioprina, con cambio a mercaptopurina ante la aparición de toxicidad hepática o digestiva (51,139-141). La dosis de inicio de azatioprina osciló entre los 2 y los 2,5 mg por

kg de peso y día, ajustándose a la baja en caso de aparición de hipertransaminasemia, leucopenia o plaquetopenia leves. Cualquier efecto adverso grave condicionó la suspensión del tratamiento.

Valoración de la respuesta

Los pacientes se siguieron, en la consulta o en la planta de hospitalización, después de iniciado el tratamiento. Se valoraron en cada caso (98-101):

- el resultado a corto plazo, definido como el observado a los 30 días de iniciado el tratamiento.
- el resultado a largo plazo, correspondiente al año de iniciado el tratamiento.

Dependiendo de la respuesta obtenida, se agrupó a los pacientes en las siguientes categorías, igual que describen otros autores (99-101):

Resultado a corto plazo:

1. Remisión completa: desaparición total de los síntomas clínicos con ≤ 2 deposiciones por día, sin sangre, pus ni moco, y sin dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso o síntomas extraintestinales
2. Respuesta parcial: mejoría de los síntomas, alcanzando como máximo 3-4 deposiciones por día, pudiendo persistir la sangre, pus, o moco en las

heces o bien el dolor abdominal, pero sin síntomas sistémicos como fiebre o pérdida de peso.

3. Ausencia de respuesta: persistencia o empeoramiento de los síntomas clínicos.

Resultado a largo plazo:

1. Respuesta mantenida: conservación de la respuesta o remisión parcial tras el término del tratamiento esteroideo. Como en otras series (99), se incluyeron en el grupo de respuesta a largo plazo los pacientes que mantenían una respuesta completa o parcial sin necesidad de esteroides al año de iniciado el tratamiento, aún cuando en el seguimiento ulterior precisasen nuevos ciclos de glucocorticoides
2. Corticodependencia-Reexposición (109-111,116,117): pacientes que, en el control del año, se encontraban en tratamiento con glucocorticoides, debido a imposibilidad de suspenderlos por persistir la actividad, a la reaparición de ésta al reducir la dosis o al interrumpir el fármaco, o a ambas.
3. Uso de tiopurinas: dentro del año de haber iniciado la corticoterapia, e indicadas por refractariedad a glucocorticoides o dependencia de los mismos, o bien como tratamiento de mantenimiento tras el uso de ciclosporina o infliximab.

4. Resección quirúrgica: intervención quirúrgica con resección, excluyendo la cirugía perianal, requerida por ausencia de respuesta al tratamiento médico dentro del año de su inicio.

Métodos para la revisión sistemática

Además de referir los métodos empleados en el estudio de la cohorte de pacientes, es preciso explicar la manera en la que se procedió a la revisión sistemática de la literatura y al metaanálisis de los trabajos identificados como relevantes.

Objetivo

Localizar y evaluar publicaciones referidas al resultado del primer tratamiento esteroideo sistémico en pacientes adultos con EC o con CU.

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica se encaminó a la identificación de datos clínicos, publicados en cualquier formato, que pudieran compararse a los estudiados por nosotros. En ese sentido, exploramos las siguientes bases de datos:

- MEDLINE (1950 - Octubre de 2007)
- EMBASE (1980 – Octubre 2007)
- CINAHL (1982 – 2007)

Empleamos una combinación de palabras claves y textos relacionados con EII y glucocorticoides. Las Tablas 2, 3 y 4 muestran los detalles de la búsqueda.

Tabla 2. Detalles de la estrategia de búsqueda en la Base de datos Ovid

MEDLINE(R) <1950 a Octubre 2007>

Estrategia de búsqueda:

-
- | | |
|----|---|
| 1 | exp Colitis, Ulcerative/dt [Drug Therapy] |
| 2 | exp Crohn Disease/dt [Drug Therapy] |
| 3 | exp Inflammatory Bowel Diseases/dt [Drug Therapy] |
| 4 | 1 or 2 or 3 |
| 5 | (corticosteroid and efficacy).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] |
| 6 | (corticosteroid and therapy).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] |
| 7 | (corticosteroid and resistance).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] |
| 8 | (glucocorticoid and efficacy).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] |
| 9 | (glucocorticoid and therapy).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] |
| 10 | (glucocorticoid and resistance).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word] |
| 11 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 |
| 12 | 4 and 11 |
| 13 | limit 12 to ("adolescent (13 to 18 years)" or "adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)" or "aged (80 and over)") |

**Tabla 3. Detalles de la estrategia de búsqueda en la base de datos
EMBASE <1980 a 2007 semana 45>**

Estrategia de búsqueda:

- | | |
|----|---|
| 1 | exp Colitis, Ulcerative/dt [Drug Therapy] |
| 2 | exp Crohn Disease/dt [Drug Therapy] |
| 3 | exp Inflammatory Bowel Diseases/dt [Drug Therapy] |
| 4 | 1 or 2 or 3 |
| 5 | (corticosteroid and efficacy).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name] |
| 6 | (corticosteroid and therapy).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name] |
| 7 | (corticosteroid and resistance).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name] |
| 8 | (glucocorticoid and efficacy).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name] |
| 9 | (glucocorticoid and therapy).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name] |
| 10 | (glucocorticoid and resistance).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name] |
| 11 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 |
| 12 | 4 and 11 |
| 13 | limit 12 to ("adolescent (13 to 18 years)" or "adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)" or "all aged (65 and over)" or "aged (80 and over)") |

**Tabla 4. Detalles de la estrategia de búsqueda en la base de datos
CINAHL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
<1982 a Noviembre 2007>**

Estrategia de búsqueda:

- | | |
|---|---|
| 1 | exp Inflammatory Bowel Diseases/dt [Drug Therapy] |
| 2 | exp Colitis, Ulcerative/dt [Drug Therapy] |
| 3 | exp Crohn Disease/dt [Drug Therapy] |
| 4 | 1 or 2 or 3 |
| 5 | exp Steroids/aa, de, tu, ut [Analogues and Derivatives, Drug Effects, Therapeutic use, Utilization] |
| 6 | exp Glucocorticoids/aa, tu, de [Analogues and Derivatives, Therapeutic use, Drug Effects] |
| 7 | 5 or 6 |
| 8 | 4 and 7 |
| 9 | limit 8 to (adolescence <13 to 18 years> or adult <19 to 44 years> or middle age <45 to 64 years> or aged <65 to 79 years> or "aged <80 and over>") |

Se utilizó una estrategia similar para identificar revisiones sistemáticas y metaanálisis previos.

Para completar la búsqueda expuesta, se llevó a cabo otra manual en libros de texto, referencias de los artículos revisados y publicaciones relevantes. La última búsqueda realizada tuvo lugar el 16 de Noviembre de 2007.

Selección de publicaciones

Criterios de inclusión:

- todos aquellos estudios de naturaleza prospectiva o retrospectiva
- en los que los autores describieran la evolución a corto (30 ± 15 días) o medio-largo plazo (mínimo de un año)
- estudios en los que se analiza específicamente el primer tratamiento con glucocorticoides en pacientes con EII
- este tratamiento podía haber sido administrado como objetivo primario del estudio o como brazo comparador en estudios terapéuticos
- sólo se consideraron aquellos trabajos en los que los glucocorticoides fueron administrados por vía sistémica, a dosis efectivas, entendiendo como tales la administración por vía oral de prednisona a dosis mínima de 40 mg diarios o ajustada de 1 mg/kg/d, 6-metilprednisolona a 0'8

mg/kg/d o budesonida 9 mg/d, esta última solo en casos de EC con localización ileocecal (110)

- cuando el tratamiento fue intravenoso, admitimos como dosis adecuadas para la 6-metilprednisolona la de 0'8 mg/kg/día y para la hidrocortisona la de 300-400 mg/día, seguidas en uno y otro caso de la administración por vía oral del mismo fármaco en pauta descendente
- no se aplicaron restricciones de idioma

Criterios de exclusión:

- de manera específica no se consideraron los estudios en los que los pacientes presentaban actividad clínica nula o leve (tratamientos de mantenimiento o preventivos), ya que el objetivo del trabajo fue siempre el tratamiento del brote
- se excluyeron todos aquellos estudios en los que los glucocorticoides se aplicaban como retratamiento
- se excluyeron los estudios en población infantil (<16 años)

Evaluación

Dos revisores evaluaron las citas de forma independiente la adecuación de las citas a los criterios establecidos. Las diferencias en la selección se resolvieron mediante discusión.

Valoración de la calidad

Al contrario de lo que ocurre en los ensayos clínicos (142), no se dispone de un método estructurado para valorar la calidad de las series clínicas, por lo que hemos recurrido a la descripción de parámetros que permitan interpretar mejor los datos. Así, hemos descrito en cada trabajo:

- la procedencia de los pacientes, definiendo si se trataba de una serie hospitalaria o extraída de la población general
- la naturaleza, prospectiva o retrospectiva, de la recolección de datos

Medidas de evolución

Se tuvieron en cuenta las siguientes medidas para definir la evolución de un paciente determinado:

- a corto plazo (30 ± 15 días):
 - la remisión
 - la respuesta parcial
 - la ausencia de respuesta
- a largo plazo (un año)
 - la remisión mantenida
 - la corticodependencia
 - el uso de inmunosupresores al año
 - el requerimiento de cirugía al año

Recolección de los datos

Se extrajeron los datos relacionados al estado de la publicación (originales o comunicación a congreso), características de los pacientes, regímenes de tratamiento y medidas de evolución.

Análisis estadístico

Tanto para la valoración del resultado a corto como a largo plazo llevamos a cabo un análisis de regresión logística. La variable binaria dependiente fue la presencia de respuesta parcial o completa, enfrentada a la falta de respuesta. Se examinó cada predictor en modelos separados y se estratificó el análisis según el tipo de EII (EC o CU).

Algunos de los factores de riesgo incluidos fueron comunes a ambas enfermedades, como:

- sexo
- edad al diagnóstico
- edad al momento del inicio de los glucocorticoides
- medicación concomitante
- intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento
- gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico
- tabaquismo
- resección intestinal previa
- tiempo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico,

mientras que otros debieron ser específicos para cada una de ellas, concretamente la extensión de la enfermedad en el caso de la CU, y el fenotipo, según la clasificación de Montreal, en el de la EC.

Para la comparación de variables cualitativas entre los grupos de EC y de CU, se utilizó en general la prueba de X^2 , prefiriendo la prueba exacta de Fisher si las frecuencias esperadas en las celdas de las tablas de contingencia eran bajas (inferiores a 5) en una amplia proporción de celdas (mayor de un 20%).

Para todos los contrastes estadísticos se adoptó un nivel de significación del 5% ($\alpha=0.05$) y se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EEUU de Norteamérica).

Métodos estadísticos para el meta-análisis

Los datos obtenidos en la revisión sistemática, relativos a remisión completa, respuesta y cirugía, fueron expresados en forma de proporciones, distinguiendo los resultados de EC y CU. Se estimaron a partir del número de pacientes en los que fue observado el evento (remisión, respuesta o cirugía) sobre el total de pacientes incluidos en cada cohorte. Se estimó a su vez un intervalo de confianza al 95 % mediante el método exacto de la distribución F (143). Estas proporciones fueron representadas gráficamente en la típica forma de *Forest plots*. Para el análisis de la heterogeneidad de los resultados observados entre las series incluidas, se empleó el estadístico chi-cuadrado con un nivel de significación del 5%. Para cuantificar el grado de heterogeneidad

entre series, se calculó el estadístico I^2 (inconsistencia) (144) y se interpretaron como indicativos de baja, media y alta heterogeneidad valores de I^2 de 25%, 50%, y 75%, respectivamente. Se obtuvo un resultado aglomerado en todos los casos mediante un modelo de efectos fijos (145).

Todos los análisis se hicieron con el software Meta-DiSc producido por la Unidad de Bioestadística Clínica del Hospital Ramón y Cajal (146).

Métodos estadísticos para la comparación de resultados

Los resultados observados en las cohortes de EC y CU reclutadas en el Hospital Ramón y Cajal y los encontrados en la Revisión Sistemática se compararon como proporciones mediante la prueba de chi-cuadrado.

RESULTADOS

Resultados de la Cohorte de Pacientes

Entre enero de 1998 y diciembre de 2004, se diagnosticó en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, de Madrid, un total de 283 pacientes adultos con EC o CU, que constituyen la población en la que se basa el presente estudio. Esto supone, sobre la población adulta del Área IV de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid, una incidencia de 8,98 nuevos diagnósticos de EII por 100.000 habitantes y año, correspondiendo 4,53 a pacientes con colitis ulcerosa y 4,15 a pacientes con enfermedad de Crohn. Se excluyeron del análisis 9 casos (3,1%) que abandonaron el seguimiento precozmente.

De los 274 pacientes restantes, 143 correspondieron a casos de CU (52,18%) y 131 a personas afectas de EC (47,82%). La exactitud diagnóstica se vio reforzada al comprobar que, pasado el tiempo de seguimiento, en ningún paciente se revocó el diagnóstico inicial. En la **tabla 5** se observan las características clínicas de la muestra estudiada.

Tabla 5. Características clínicas de la muestra.

Variable	CU	EC
n (%)	143 (52,1)	131 (47,82)
Varones %	60,1	55
Edad media en años (rango) al diagnóstico	40,2 (15-86)	32,9 (12-82)
Localización de la enfermedad, colitis ulcerosa (%)		
• Proctitis	20,4	
• Izquierda	47,7	
• Pancolitis	30,9	
Localización de la enfermedad, enfermedad de Crohn (%)		
• Íleon		46,5
• Colon		18,9
• Ileocólica		34,6
• Alguno de los anteriores + tubo digestivo alto		2,3
Patrón evolutivo en el momento del primer ciclo de esteroides (Enfermedad de Crohn)		
• Inflamatorio		59,8
• Estenosante		12,6
• Fistuloso		27,6
Gravedad al diagnóstico %		
• Leve	53,9	36
• Moderada	33,3	37,6
• Grave	12,8	26,4
Resección intestinal previa o en el momento del diagnóstico (%)	0	14 (10,7%)
Tiempo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico (días)	212,3 (DE: 376)	487,3 (DE: 868)

DE: desviación estándar

Al analizar los requerimientos de tratamiento, encontramos que 87 pacientes con CU (es decir, un 60,8 %) y 103 con EC (78,6%) requirieron, según los criterios expuestos con anterioridad, la administración de glucocorticoides para el control de su enfermedad. Esta diferencia fue significativa, a favor de la EC ($p=0,001$, $X^2=10,17$)

Los datos sucesivos se refieren a este grupo de pacientes tratados con glucocorticoides, cuyas características se describen en la **tabla 6**.

Tabla 6. Características clínicas de los pacientes tratados con glucocorticoides

Variable	CU		EC	
N (% sobre el total)	87 (60,8%)		103 (78,6%)	
Vía intravenosa	29,8%		21,8%	
Extensión (colitis ulcerosa) %				
• Proctitis	6,9			
• Izquierda	48,3			
• Pancolitis	44,8			
Localización (enfermedad de Crohn) %				
• Íleon			43,4	
• Colon			18,2	
• Ileocólica			38,4	
• Alguno + tubo alto			3	
Patrón evolutivo				
• Inflamatorio			51,6	
• Estenosante			11,6	
• Fistuloso			36,8	
• Alguno + perianal			15,5	
Edad al comienzo				
• A1 (16 años o menos)			8,7	
• A2 (17 a 40 años)			85,4	
• A3 (>40 años)			5,8	
Gravedad al diagnóstico %				
Leve	54,4		28,9	
Moderada	33,1		48,5	
Grave	12,5		22,7	
Medicación concomitante %	Al inicio	Posterior	Al inicio	Posterior
Sulfasalazina	4 (4,6%)	8 (9,1%)	4 (3,9%)	3 (2,9%)
Mesalazina	35 (40,2%)	50 (57,4%)	44 (42,7%)	55 (54,5%)
Antibióticos	7 (8%)	0	35 (34,9%)	10 (9,7%)
Infliximab	4 (4,6%)		2 (1,9%)	
Ciclosporina	6 (6,9%)		0	

Por otra parte, ya en este primer brote, requirieron ciclosporina 6 pacientes (6,9%) en el grupo de CU, e infliximab 2 (1,9 %) pacientes con EC y 4 (4,6%) con CU.

En las **figuras 2 y 3**, se detalla el flujo de los pacientes desde que recibieron el primer tratamiento esteroideo. En ambos momentos del análisis, a corto y a largo plazo, no se obtuvieron datos de calidad en un pequeño porcentaje de pacientes, en torno al 5%. No se trata de pérdidas, sino de exclusión de casos con datos incompletos. Existe seguridad de que la ausencia de datos de un determinado caso en uno de los controles no obedece a eventos desfavorables mayores, fundamentalmente a fallecimientos, ya que el seguimiento sí fue completo en todos. En todo caso, ello no ha de afectar a la calidad de los datos, pues en el cálculo de la tasa de respuesta la detracción de los sujetos con datos incompletos no se hace del numerador, sino del denominador.

Figura 2. Flujo de pacientes con enfermedad de Crohn

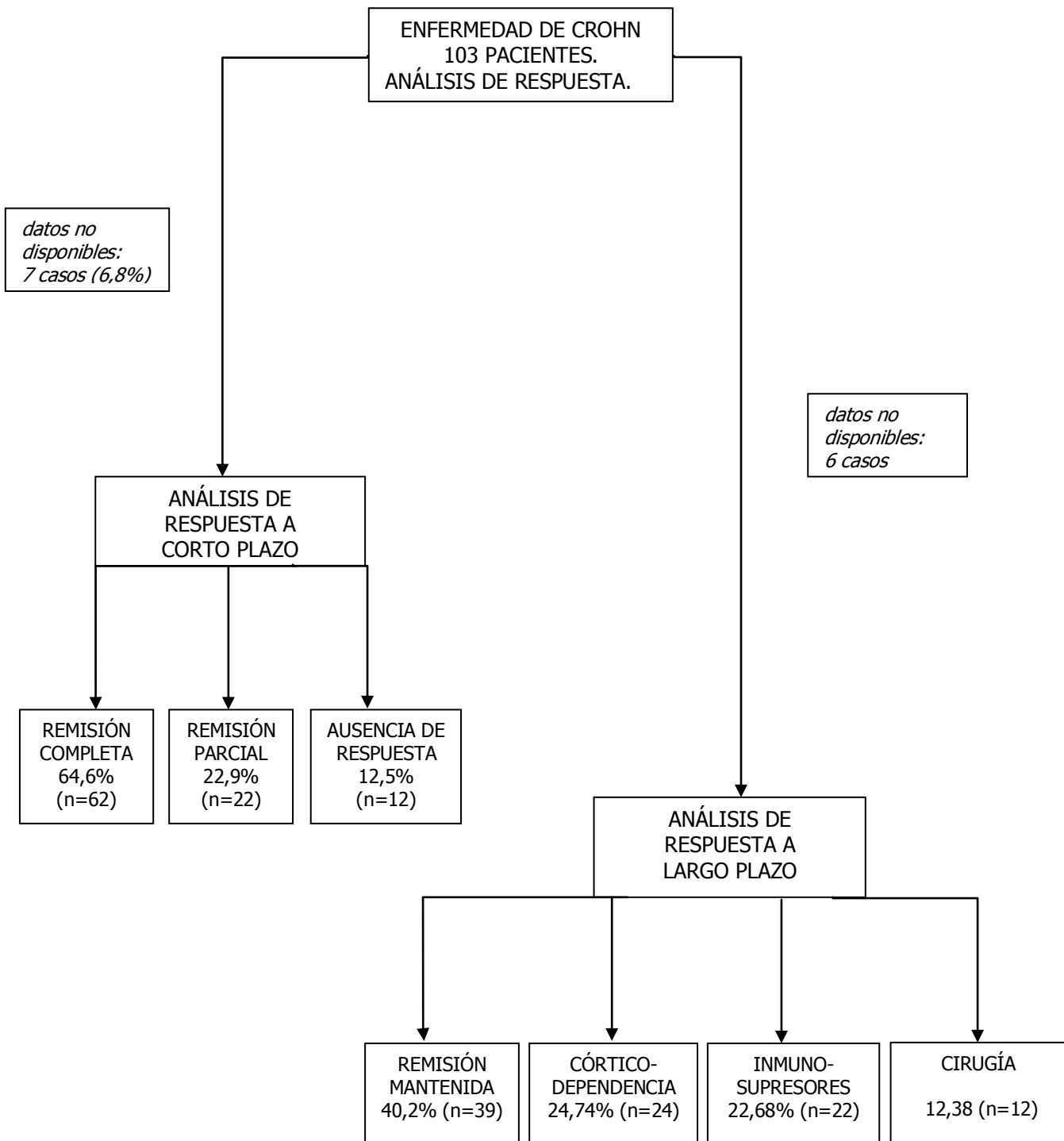
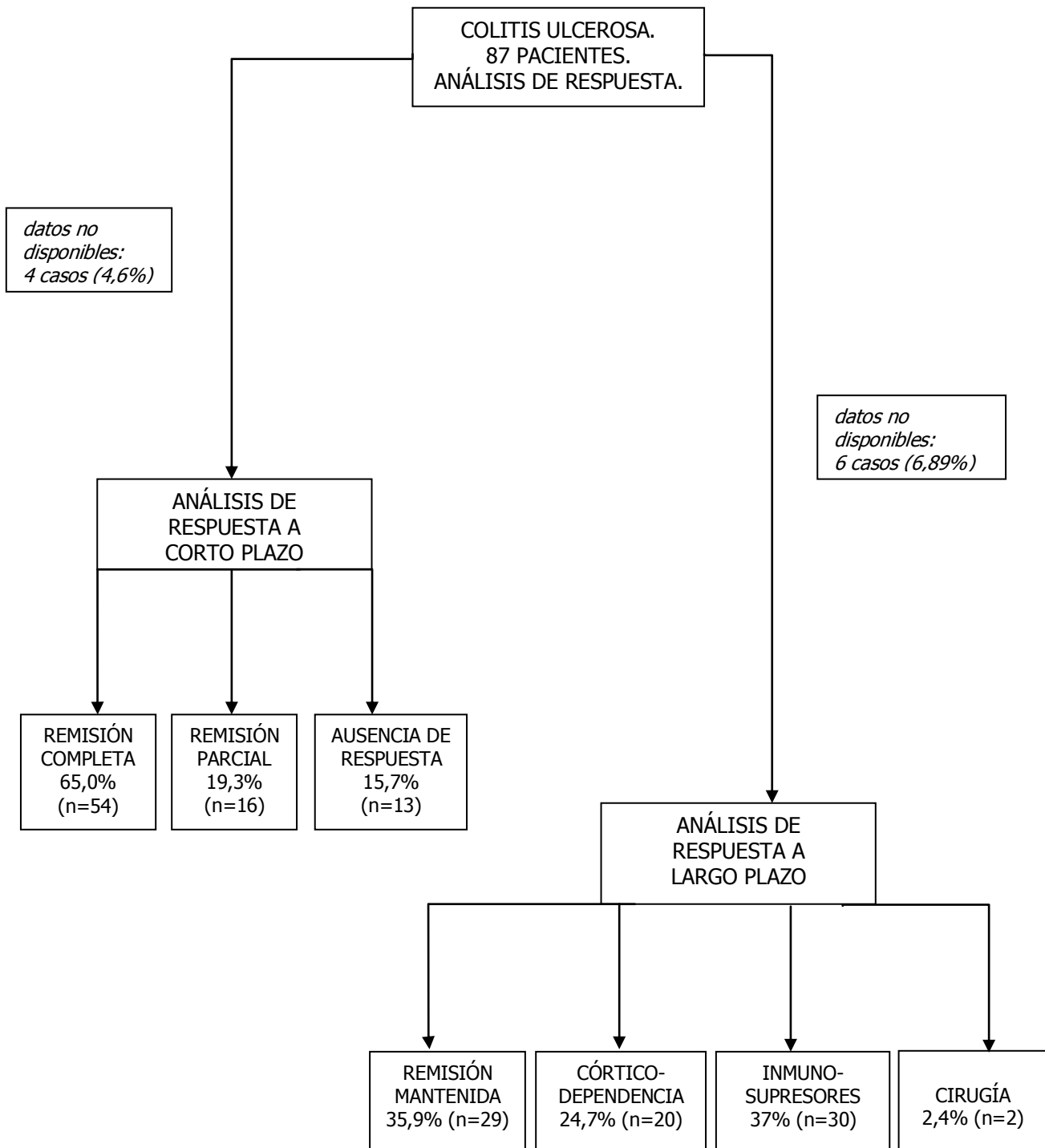


Figura 3. Flujo de pacientes con colitis ulcerosa



Respuesta a corto plazo

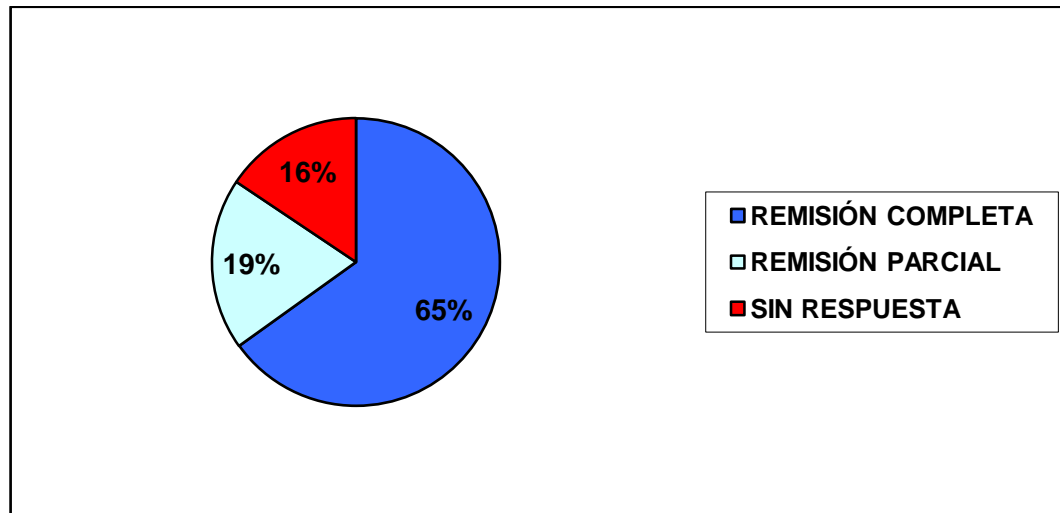
Como se puede observar en la **Figura 2** y en la **Tabla 7**, al analizar los resultados del tratamiento con glucocorticoides a los 30 días de su inicio, encontramos que la mayoría de los pacientes había experimentado algún tipo de respuesta. En concreto, esto ocurrió en el 84,4% de los pacientes afectos de CU y en el 87,5% de los diagnosticados de EC, sin diferencias significativas entre una y otra enfermedad. Esta respuesta a corto plazo se pudo calificar de remisión completa en el 65,1% y en el 64,6% de los pacientes afectos de CU y de EC, respectivamente (ns).

A su vez, la remisión fue parcial en el 19,2% de pacientes con CU y en el 22,9% con EC (ns).

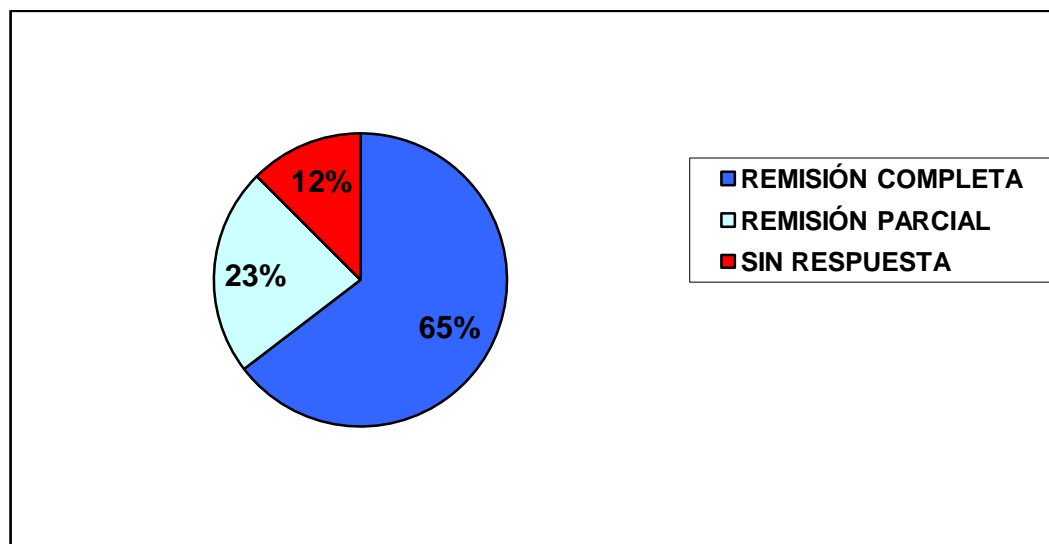
Por el contrario, la refractariedad inicial a glucocorticoides ocurrió en el 15,7% de las CU y en el 12,6% de EC (ns).

Figura 2. Respuesta a corto plazo al tratamiento esteroideo

Colitis Ulcerosa



Enfermedad de Crohn



Respuesta a largo plazo

A su vez, en la **Figura 3** y en la **Tabla 7**, podemos observar los datos referentes a la respuesta a largo plazo. Al analizar la situación en la que se encontraban los pacientes, hallamos que las cifras variaban sustancialmente. También, lógicamente, aparecían otros resultados del tratamiento que no fue posible detectar tan solo un mes después del inicio de este.

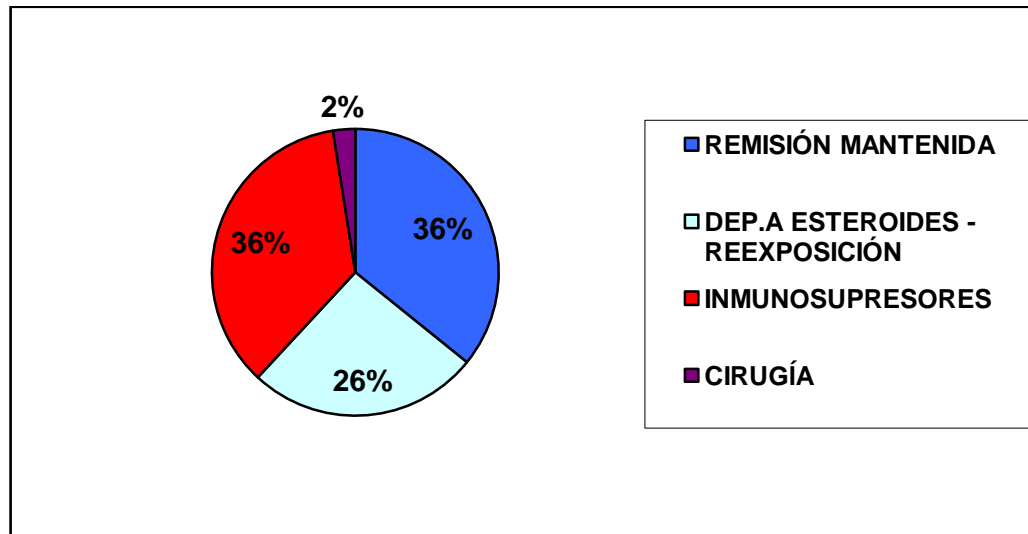
De los pacientes con CU, el 35,8% presentó una remisión mantenida a largo plazo. Otro 24,7% permaneció al año en situación de corticodependencia-reexposición. Las que podríamos llamar evoluciones desfavorables, quedaban representadas por un 37%, que recibió inmunosupresores, y un 2,4% debió ser intervenido quirúrgicamente en el transcurso de los primeros 12 meses desde el diagnóstico.

En cuanto a los pacientes con EC, la remisión mantenida se obtuvo en un 40,2%. Un 24,72% permaneció en situación de corticodependencia-reexposición. La evolución desfavorable se manifestó en un 22,68% por necesidad de iniciar tratamiento con tiopurinas y en un 12,4% porque se hizo precisa la intervención quirúrgica.

En los datos globales, el 61,7% de los pacientes con CU y el 47,4% con EC continuaron requiriendo glucocorticoides o iniciaron tratamiento inmunosupresor.

Figura 3. Respuesta a largo plazo al tratamiento esteroideo

Colitis Ulcerosa



Enfermedad de Crohn

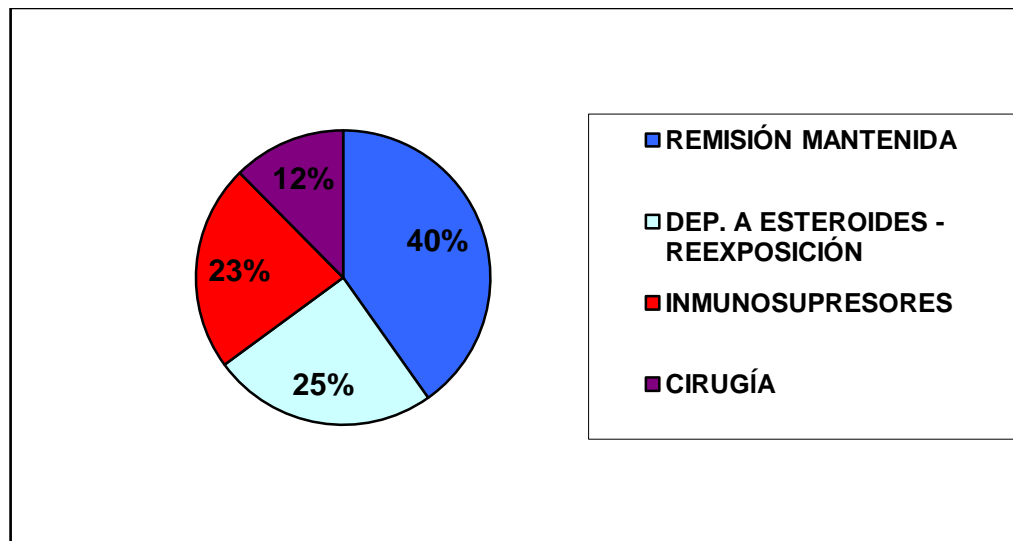


Tabla 7. Respuesta a corto y largo plazo al primer tratamiento con glucocorticoides

COLITIS ULCEROSA			
<i>Respuesta a corto plazo – a 30 días</i>			
Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	-
65,1%	19,3%	15,7%	-
<i>Respuesta a largo plazo– al año</i>			
Remisión mantenida	Dep. corticoides - reexposición	Inmunosupresores	Cirugía
35,8%	24,7%	37%	2,4%

ENFERMEDAD DE CROHN			
<i>Respuesta a corto plazo – a 30 días</i>			
Respuesta completa	Respuesta parcial	Sin respuesta	-
64,6%	22,9%	12,5%	-
<i>Respuesta a largo plazo– al año</i>			
Remisión mantenida	Dep. corticoides - reexposición	Inmunosupresores	Cirugía
40,2%	24,74%	22,68%	12,37%

Predictores de respuesta

En las **Tablas 8 y 9** se muestra el análisis de las asociaciones univariadas de una serie de factores predictores de la respuesta en CU y EC, respectivamente. La lista de factores la componen el sexo, la edad al diagnóstico, la edad al inicio del tratamiento esteroideo, el intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, la extensión, el valor de la proteína C reactiva, la medicación concomitante y el tabaquismo.

En el caso de la CU, no aparecieron asociaciones relevantes entre los parámetros analizados y las tasas de respuesta a corto o a largo plazo.

En cuanto a la EC, sí aparecen variables que influyen significativamente en la respuesta. En este caso, se trata en primer lugar de la edad al diagnóstico. Cuanto mayor fuera esta, mayor riesgo de ausencia de respuesta a corto plazo ($p=0,02$, OR 0,94, IC95% 0,90-0,99). También se asoció una mayor edad al inicio del primer tratamiento esteroideo, con una menor respuesta a corto plazo ($p=0,027$, OR 0,94, IC95% 0,9-0,99).

Tabla 7. Análisis de las asociaciones univariadas de una serie de factores predictores de la respuesta en colitis ulcerosa .

	Corto plazo			Largo plazo		
	n	P	Odds ratio (IC95%)	n	P	Odds ratio (IC95%)
Sexo femenino vs. masculino	50 vs 30	0,57	1,41 (0,44-4,52)	31 vs 50	0,601	1,29 (0,5-3,31)
Edad en años al diagnóstico	80	0,61	0,99 (0,95-1,03)	77	0,434	1,01 (0,98-1,04)
Edad en años al momento del primer tratamiento esteroide	77	0,62	0,99 (0,95-1,03)	74	0,493	1,01 (0,98-1,04)
Valor de la proteína C reactiva	30	0,71	1,00 (0,99-1,01)	28	0,790	1,00 (0,99-1,01)
Tratamiento con salicilatos	37 sí, 46 no	0,19	0,44 (0,12-1,53)	36 sí, 45 no	0,70	0,61 (0,05-7,06)
Duración de la enfermedad al inicio de la corticoterapia	77	0,68	1,00 (0,99-1,01)	74	0,836	1,0 (0,99-1,00)
Extensión: Pancolitis vs. proctitis + izquierda	38 vs 44	0,76	1,19 (0,38-3,77)	37 vs 43	0,168	1,94 (0,75-5,00)
Nunca fumador vs actual	-	-	-	44 vs 6	0,275	3,46 (0,37-32,18)
Exfumador vs actual	-	-	-	29 vs 6	0,487	2,25 (0,23-22,14)

CORTO PLAZO: remisión + respuesta parcial vs. falta de respuesta.

LARGO PLAZO: respuesta prolongada vs. corticodependencia + cirugía.

Tabla 8. Análisis de las asociaciones univariadas de una serie de factores predictores de la respuesta en enfermedad de Crohn

	Corto plazo			Largo plazo		
	n	P	Odds ratio (IC95%)	n	P	Odds ratio (IC95%)
Sexo femenino vs. masculino	40 vs. 56	0,80	0,86 (0,86-2,24)	42 vs. 55	0,88	0,49 (0,5-3,31)
Edad en años al diagnóstico	92	0,02	0,94 (0,90-0,99)	93	0,585	0,99 (0,95-1,03)
Edad en años al momento del primer tratamiento esteroide (92)	92	0,027	0,94 (0,90-0,99)	91	0,90	1,00 (0,95-1,06)
Valor de la proteína C reactiva	53	0,65	0,99 (0,98-1,01)	51	0,617	1,00 (0,99-1,02)
Tratamiento con salicilatos	50 no, 45 sí	0,20	0,44 (0,13-1,56)	45 no, 51 sí	0,173	1,78 (0,78-4,07)
Duración de la enfermedad al inicio de la corticoterapia	90	0,61	1 (0,99-1,01)	90	0,078	1 (1,00-1,01)
Extensión: Ileal o ileocolónica vs. colónica	77 vs. 19	0,67	1,42 (0,29-7,00)	78 vs. 19	0,85	2,45 (0,88-6,82)
Comportamiento: Estenosante + fistulizante vs. Inflamatorio	47 vs. 49	0,33	0,55 (0,17-1,83)	49 vs. 48	0,482	0,75 (0,33-1,68)
Nunca tabaquismo vs. actual	48 vs. 27	0,17	0,22 (0,01-1,94)	46 vs. 29	0,772	1,15 (0,44-2,98)
Ex tabaquismo vs. actual	20 vs. 27	0,06	0,11 (0,01-1,08)	21 vs. 29	0,991	1,01 (0,33-3,20)

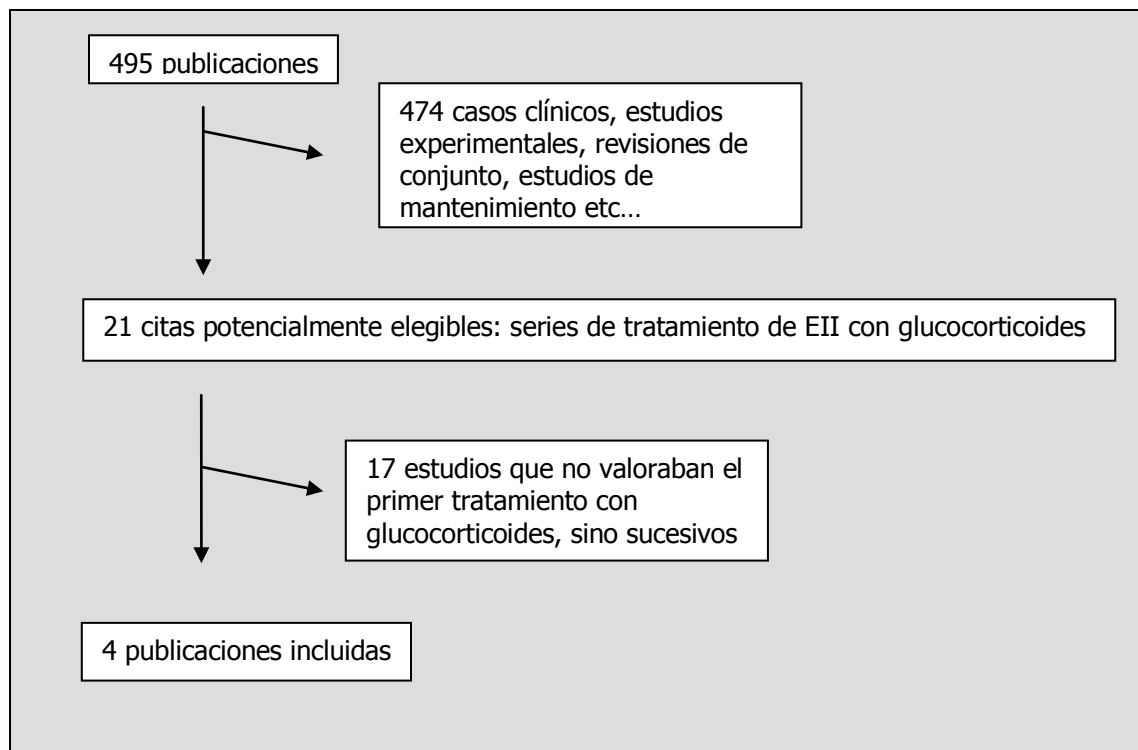
CORTO PLAZO: remisión + respuesta parcial vs. falta de respuesta

LARGO PLAZO: respuesta prolongada vs. corticodependencia + cirugía

Resultados de la Revisión sistemática

Se identificaron 495 publicaciones en la búsqueda bibliográfica de las que 21 se consideraron para el análisis (**Figura 4**). De estas, 3 cumplieron todos los criterios (99-101), y 1 sólo permitió recabar los datos de la evolución a corto plazo (98). Las publicaciones se extendieron entre los años 1994 y 2007.

Figura 4. Flujo de la selección de las publicaciones.



Características de los estudios seleccionados

En dos de los estudios seleccionados (98,100), sólo se evaluó la respuesta al tratamiento en EC, mientras que los otros dos (99,101) se incluyeron tanto pacientes con CU como con EC. Globalmente, comprendían 502 pacientes en su primer tratamiento con glucocorticoides, 353 con EC y 149 con CU. De las cuatro publicaciones, dos eran de extracción poblacional (100,101) y las otras dos procedían de series hospitalarias (98,99). Sólo en uno de los estudios la recogida de datos fue prospectiva y de acuerdo a un protocolo establecido (101).

Definiciones

Los autores definieron los conceptos de remisión, respuesta y ausencia de respuesta, en función de la persistencia o la desaparición total o parcial de los síntomas. La **Tabla 10** muestra los criterios de evolución utilizados por cada autor.

Tabla 10. Criterios de respuesta utilizados por los distintos autores

	Papi y col.	Ho y col.	Faubion y col.	Munkholm y col.
A corto plazo				
Remisión	CDAI < 150 tras 4 semanas de haber suspendido los glucocorticoides	Desaparición de los síntomas y 2 o menos deposiciones al día, sin sangre, pus o moco.	Desaparición de los síntomas y 2 o menos deposiciones al día, sin sangre, pus o moco.	Desaparición de los síntomas y < 2 deposiciones al día, sin sangre, pus o moco.
Respuesta parcial		Mejoría de los síntomas, 4 o menos deposiciones al día, pero con moco pus o sangre, con dolor abdominal no diario, sin fiebre, pérdida de peso o síntomas extraintestinales.	Mejoría de los síntomas, 4 o menos deposiciones al día, pero con moco pus o sangre o con dolor abdominal no diario, sin fiebre, pérdida de peso o síntomas extraintestinales.	Mejoría de los síntomas, 4 o menos deposiciones al día, pero con moco pus o sangre, con dolor abdominal no diario, sin fiebre, pérdida de peso o síntomas extraintestinales.
Falta de respuesta	Falta de respuesta tras 3 semanas de tratamiento con glucocorticoides	Ausencia de regresión de los síntomas	Ausencia de regresión de los síntomas	Ausencia de regresión de los síntomas
A largo plazo				
Respuesta sostenida		Mantenimiento de la remisión completa luego de >30 días de finalizado el tratamiento con glucocorticoides	Mantenimiento de la remisión completa o parcial luego de haber completado el tratamiento con glucocorticoides	Mantenimiento de la remisión completa luego de haber finalizado el tratamiento con glucocorticoides
Dependencia		Recaída con necesidad de glucocorticoides dentro de los 30 días de haber finalizado el tratamiento o imposibilidad de suspender la corticoterapia	Uso continuado de glucocorticoides tras un año, por haber recaído al disminuir la dosis impidiendo la suspensión de los mismos	Recaída con necesidad de glucocorticoides dentro de los 30 días de haber finalizado el tratamiento o imposibilidad de suspender la corticoterapia
Falta de respuesta		Necesidad de cirugía	Recaída en la que se requiere resección quirúrgica.	

Descripción de las series incluidas en la revisión sistemática

Munkholm y col. (100) estudiaron prospectivamente la evolución del primer tratamiento corticoideo en pacientes con diagnóstico reciente de EC entre los años 1979 y 1987 y en Copenhague, Dinamarca. En esta cohorte incidente de base poblacional, 109 pacientes, el 56% del total, fueron tratados con glucocorticoides. En este subgrupo, la remisión completa se obtuvo en el 48%, la remisión parcial en el 32%, y en el 20% no se consiguió respuesta a los 30 días de tratamiento. Entre los pacientes que respondieron (de manera completa o parcial), solo el 55% mantuvo esta respuesta a largo plazo tras haber terminado el tratamiento, mientras que hasta un 45% de ellos recayó o no pudo suspender el tratamiento esteroideo dentro del año de haber iniciado. En este estudio no se halló relación entre la respuesta al tratamiento y la localización, edad, sexo o síntomas clínicos. Globalmente, al año de iniciar la corticoterapia, la respuesta a largo plazo se dio en el 44% de los pacientes, el 36% presentó dependencia y 20% mostró resistencia a los glucocorticoides.

En 2001 Faubion y col. (101) demostraron retrospectivamente tasas similares de corticodependencia y resistencia en EC y CU. En esta cohorte incipiente de base poblacional del condado de Olmsted, Minnesota, EEUU, se incluyeron todos los pacientes con EC (n= 173) y CU (n= 183) diagnosticados entre 1970 y 1993. Según comunican los autores, el 34% y el 43% de los pacientes con CU y EC, respectivamente, requirieron glucocorticoides. Dentro de

los 30 días de iniciado el tratamiento, el 58% y 26% de los pacientes con EC presentaron remisión completa y parcial respectivamente, mientras que el 16% no tuvo respuesta. Entre los pacientes con CU, el 54% y el 30% tuvieron remisión completa y parcial respectivamente, y un 16% no presentó respuesta. Al año, sobre los pacientes que requirieron glucocorticoides, el 32% de EC tuvieron respuesta a largo plazo, el 28% corticodependencia y el 38% requirió resección quirúrgica. De los pacientes con CU, al año el 49% presentó respuesta a largo plazo, el 22% corticodependencia y 29% requirió cirugía. Si referimos estas cifras al total de pacientes, tratados y no tratados con glucocorticoides, durante el período que duró el estudio, requirieron cirugía el 16,18% de EC y 9,84% de CU.

Ho y col. (99) describieron en el Reino Unido la evolución a los 30 días y al año de un grupo de pacientes tras su primer tratamiento con glucocorticoides. Analizando retrospectivamente la evolución de una cohorte incidente de origen hospitalario, encontraron que el 63% y 75% de los pacientes con CU y EC respectivamente requirieron tratamiento esteroideo. De los que iniciaron el tratamiento con glucocorticoides, el 51% 31% y 18% de los pacientes con CU tuvieron remisión completa, parcial y falta de respuesta respectivamente a 30 días, mientras que para la EC estas respuestas se obtuvieron en el 40%, 35% y 25%.

Tras un año, el 55%, 17% y 21% de los pacientes con CU presentaron respuesta a largo plazo, corticodependencia y necesidad de cirugía respectivamente (hubo además un 7% de pérdidas). Para la EC estas variables se observaron en el 38%, 24% y 35% de los pacientes (con un 3% de pérdidas). En este estudio, la extensión de la CU predijo la necesidad de tratamiento quirúrgico, mientras que el comportamiento inflamatorio en la EC se asoció de manera negativa a la necesidad de cirugía.

Finalmente, en un trabajo retrospectivo cuyo objetivo primario era evaluar la evolución de la EC tras la remisión del primer brote tratado con glucocorticoides orales, Papi y col (98) obtuvieron una tasa de remisión (CDAI <150) del 70% tras 4 semanas de tratamiento en una población de origen hospitalario. Posteriormente sólo se analizaron aquellos pacientes que presentaron remisión.

En la **Tabla 11** se resumen todos los resultados de los estudios descritos.

Tabla 11. Respuesta a corto y largo plazo del primer tratamiento esteroideo en EII.

	Papi	Ho		Faubion		Munkholm
	EC	CU	EC	CU	EC	EC
Pacientes tratados con glucocorticoides (n)	110	86	60	63	74	109
Respuesta a 30 días %						
Remisión completa	70	51	40	54	58	48
Remisión parcial	-	31	35	30	26	32
Ausencia de respuesta	30	18	25	16	16	20
Respuesta a largo plazo		55	38	49	32	44
Corticodependencia	-	17	24	22	28	36
AZA/6MP	-	28	8	0	3	-
Cirugía	-	21	35	29	38	-

Resultados del metaanálisis

En las **figuras 5 a 10**, se representan de manera gráfica los resultados acumulados de estas series seleccionadas en la revisión sistemática.

Respuesta a corto plazo, remisión completa

En primer lugar, analizando la respuesta a corto plazo (a 30 días), y en lo que se refiere a la remisión completa, los resultados acumulados de las series muestran que el primer tratamiento con glucocorticoides es capaz de conseguirla en el 56% (IC95% 50-61) de los pacientes con EC y en el 52% (IC95% 44-61) de los pacientes con CU. Observamos que la heterogeneidad de los resultados obtenidos por los diferentes autores es alta (I^2 83,7%) en el caso de la EC, mientras que para la CU esta heterogeneidad desaparece (I^2 0%), y los resultados de los autores son comparables.

Respuesta a largo plazo, remisión mantenida

Si consideramos la respuesta a largo plazo (al año), observamos que la respuesta se mantiene en el 39% (IC95% 33-48) de los pacientes con EC (I^2 21%) y en el 52% (IC95% 44-61) (I^2 0%)

Evaluando en el mismo plazo de un año los requerimientos de cirugía, encontramos que estos son de 37% (IC95% 28-45) en el caso de la EC, y de 24% (IC95% 18-32) en el de la CU. De nuevo se observa un bajo grado de heterogeneidad (I^2 0% en el caso de la EC y 13% en el de la CU)

Figura 5. Enfermedad de Crohn. Metaanálisis de la literatura mostrando las tasas de remisión completa conseguida a corto plazo tras el primer tratamiento con glucocorticoides.

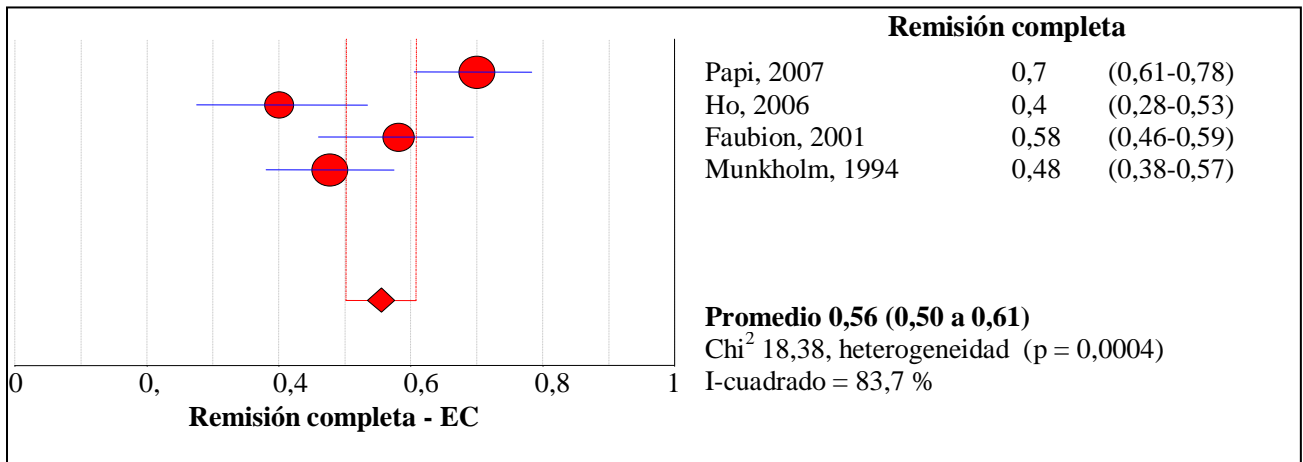


Figura 6. Colitis ulcerosa. Metaanálisis de la literatura mostrando las tasas de remisión completa conseguida a corto plazo tras el primer tratamiento con glucocorticoides.

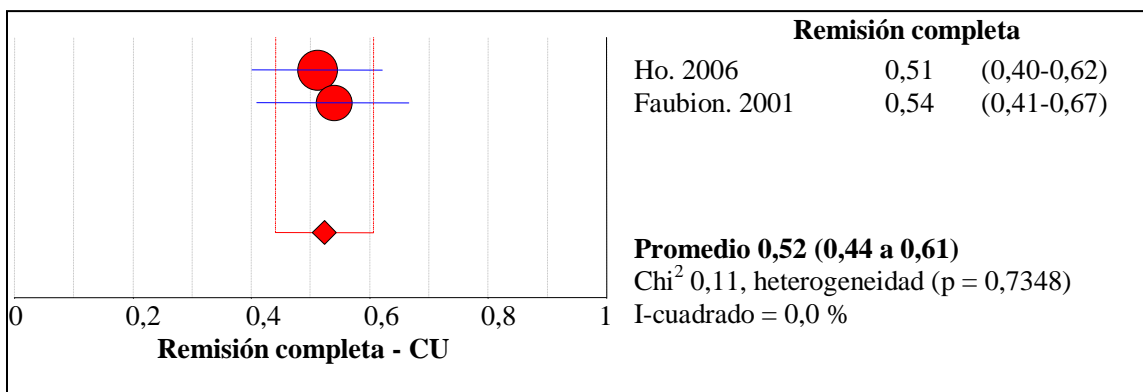


Figura 7. Enfermedad de Crohn. Metaanálisis de la literatura mostrando las tasas de respuesta mantenida a largo plazo tras el primer tratamiento con glucocorticoides.

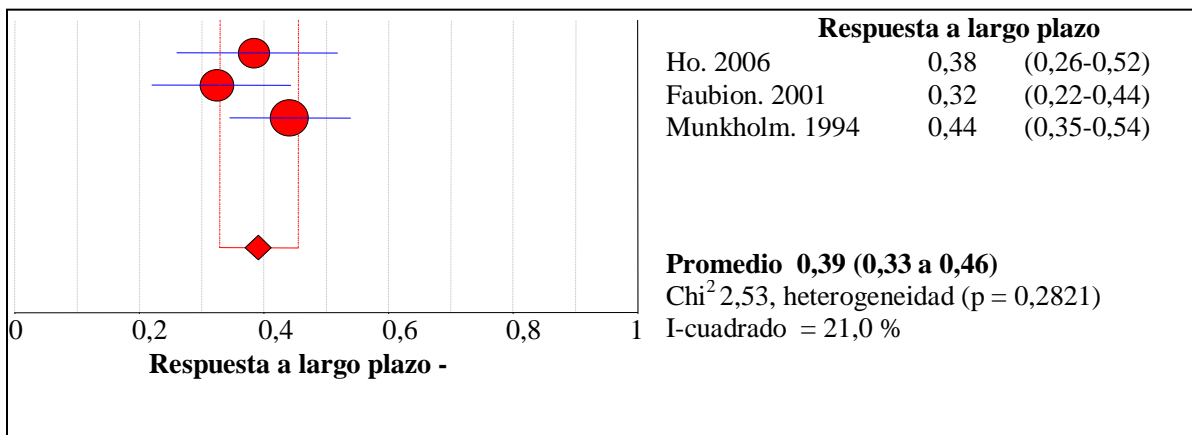


Figura 8. Colitis ulcerosa. Metaanálisis de la literatura mostrando las tasas de respuesta mantenida a largo plazo tras el primer tratamiento con glucocorticoides.

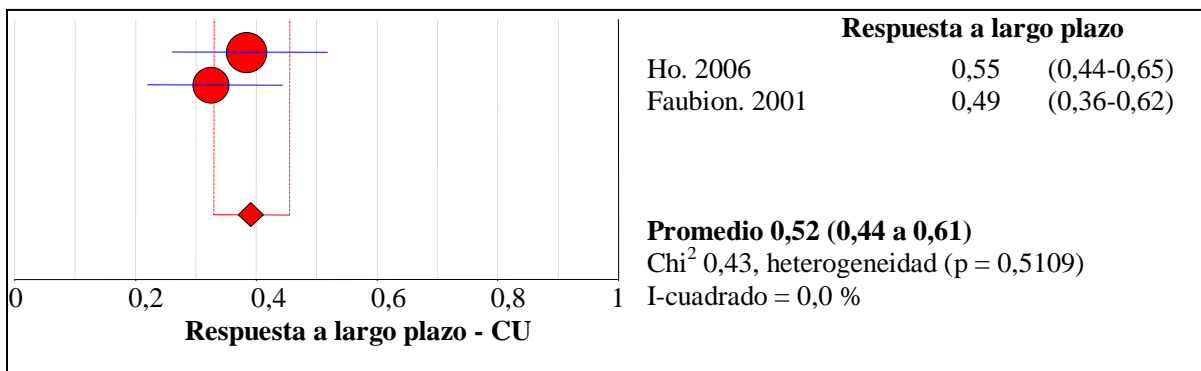


Figura 9. Enfermedad de Crohn. Metaanálisis de la literatura mostrando las tasas de requerimientos de cirugía al año del primer tratamiento con glucocorticoides.

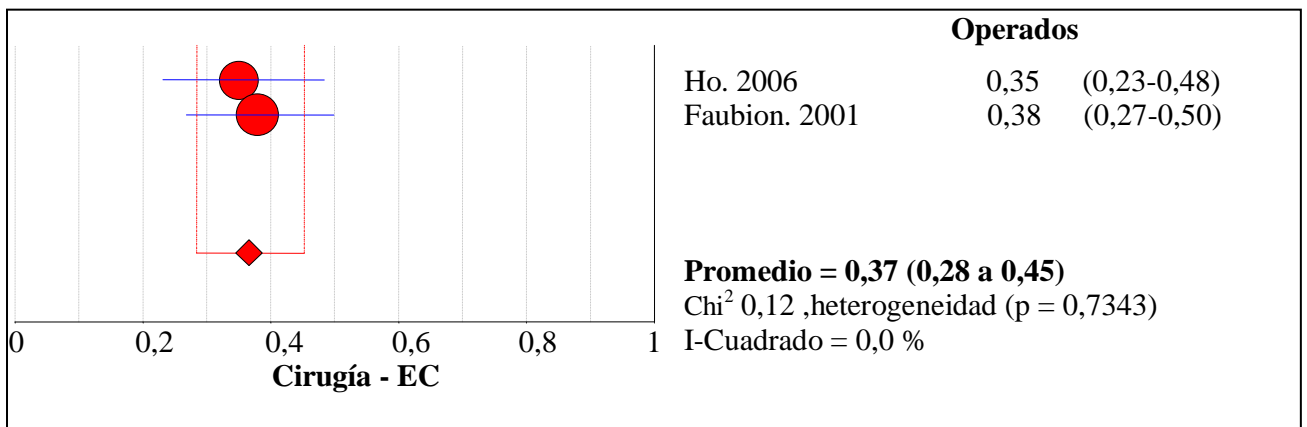
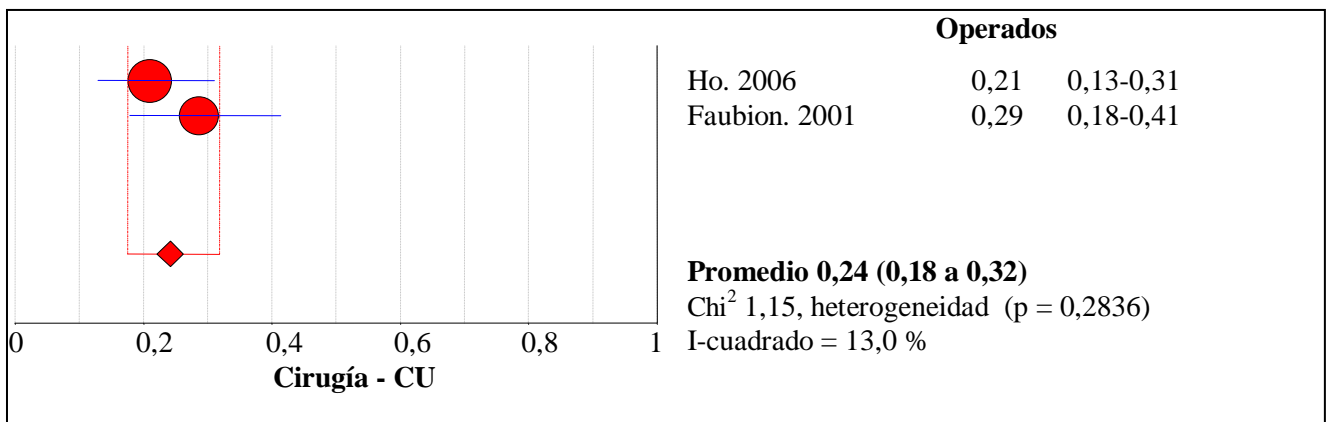


Figura 10. Colitis ulcerosa. Metaanálisis de la literatura mostrando las tasas de requerimientos de cirugía al año del primer tratamiento con glucocorticoides.



Comparación de resultados entre los de la serie personal y los datos conjuntos de la revisión sistemática

En las **Tablas 12 y 13**, se pueden examinar conjuntamente los datos propios y los obtenidos en las tres series principales (excluimos la de Papi et al. por presentar sólo datos de la respuesta a corto plazo). La **Tabla 12** muestra los resultados de cada una de las series (incluida la presente) y la **Tabla 13** permite comparar nuestros resultados con los obtenidos en el metaanálisis.

La comparación matemática se hizo para aquellos resultados que podrían tener más trascendencia en la evolución del paciente.

a) Respuesta completa a corto plazo

Enfermedad de Crohn (Figura 11)

En cuanto a las tasas de respuesta completa a 30 días en la EC, no hubo diferencia significativa entre nuestra cohorte de pacientes (65,05%) y los resultados de la literatura (55,52%) ($p=0,08$, X^2 2,96, I^2 81,3%).

Colitis ulcerosa (Figura 12)

Tampoco en la CU fue diferente la tasa de respuesta completa a 30 días entre nuestros resultados (64,7%) y el metaanálisis de los publicados (52,35%) ($p=0,07$, X^2 3,23, I^2 40,8).

b) Respuesta mantenida a largo plazo

Enfermedad de Crohn (**Figura 13**)

La respuesta mantenida al año en los pacientes con EC fue casi idéntica en nuestra cohorte (39,8%) y en los resultados de la literatura (39,09%) ($p=0,9$, χ^2 0,015, I^2 0,0%).

Colitis ulcerosa (**Figura 14**)

A su vez, sin embargo, nuestra cohorte de pacientes con colitis ulcerosa presentó respuesta mantenida al año en un porcentaje significativamente menor que el de la literatura, ya que en esta fue del 52,35% y en nuestro caso del 35,63% ($p=0,013$, χ^2 6,17, I^2 70%).

c) Cirugía

Enfermedad de Crohn (**Figura 15**)

Para la EC, nuestros pacientes precisan intervención quirúrgica en el plazo de un año con una frecuencia significativamente menor de lo que lo hacen los referidos por los autores cuya experiencia revisamos: 12,62% en nuestro caso, frente a un 36,57% en el contrario ($p=0,00$, χ^2 17,29, I^2 89,2%).

Colitis ulcerosa (**Figura 16**)

Esta diferencia es aún más manifiesta para la CU, ya que las cifras respectivas fueron del 2,3% en nuestra cohorte y del 24,16% en la recogida del metaanálisis ($p=0,00$, X^2 19,43, I^2 92,2%)

d) Otros datos

Los inmunosupresores fueron empleados con mayor frecuencia por nosotros que lo que se infiere en la revisión sistemática. En efecto, al año se encuentran en tratamiento inmunosupresor 35,6% de los pacientes con CU y 22,68 de los pacientes con EC, cifras que en los resultados de la revisión sistemática son del 14% y del 10,5%, respectivamente.

Al agrupar como “pacientes de evolución desfavorable” a aquellos que reciben inmunosupresores o son intervenidos, encontramos que los datos se acercan. En efecto, en nuestra experiencia reciben inmunosupresores o se intervienen 38,1% de los pacientes con CU, cifra que en la revisión sistemática de la literatura es idéntica, del 38%. Para la EC, reciben inmunosupresores o se intervienen al año 35,08% de los pacientes de nuestra serie y 47,5% de los comunicados en la literatura ($p=0,02$)

Tabla 12. Resultados de las series de la literatura y de nuestra cohorte de pacientes, en cuanto a las tasas de las diferentes posibilidades evolutivas, a corto y a largo plazo, tras un primer tratamiento con glucocorticoides en la enfermedad inflamatoria intestinal.

	Presente serie		Ho		Faubion		Munkholm
Variable	CU	EC	CU	EC	CU	EC	EC
Número de pacientes	143	131	136	80	185	173	196
Iniciaron corticoides %	60,8 (n=87)	78,6 (n=103)	63 (n=86)	75 (n=60)	34 (n=63)	43 (n=74)	56 (n=109)
Respuesta corto plazo %							
Remisión completa	65,1	64,6	51	40	54	58	48
Remisión parcial	19,3	22,9	31	35	30	26	32
Ausencia de respuesta	15,6	12,5	18	25	16	16	20
Respuesta largo plazo %							
Remisión	35,8	40,2	55	38	49	32	44
Corticodependencia	26,1	24,7	17	24	22	28	36
AZA/6MP	35,6	22,68	28	8	0	3	-
Cirugía	2,5	12,4	21	35	29	38	-

Tabla 13. Resultados del metaanálisis de la evidencia disponible y de nuestra cohorte de pacientes, en cuanto a las tasas de las diferentes posibilidades evolutivas, a corto y a largo plazo, tras un primer tratamiento con glucocorticoides en la enfermedad inflamatoria intestinal.

	Presente serie		Global de la Revisión Sistemática	
	CU	EC	CU	EC
Remisión a corto plazo (%)	65,1	64,6	52	56
Remisión a largo plazo (%)	35,8	40,2	39	39
Tasa de Inmunosupresión (%)	35,6	22,68	14	10,5
Tasa de Cirugía (%)	2,5	12,4	24	37
Global de "evolución desfavorable" (Inmunosupresión o Cirugía) (%)	38,1	35,08	38	47,5

Figura 11. Respuesta completa a corto plazo tras el primer ciclo de glucocorticoides. Enfermedad de Crohn (ALS: presente serie).

Resultados de metaanálisis	55,52%
Resultados propios	65,05%

X^2 2,96, $p=0,08$

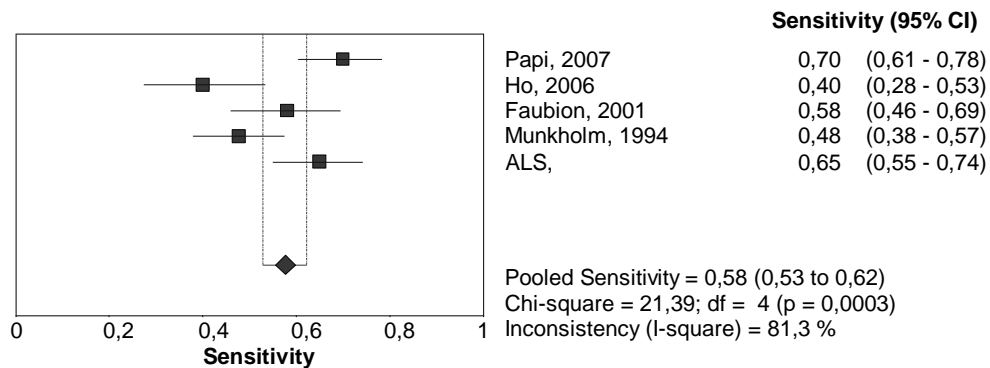


Figura 12. Respuesta completa a corto plazo tras el primer ciclo de glucocorticoides. Colitis ulcerosa (ALS: presente serie).

Resultados de metaanálisis	52,35%
Resultados propios	64,37%

X^2 3,23, $p=0,072$

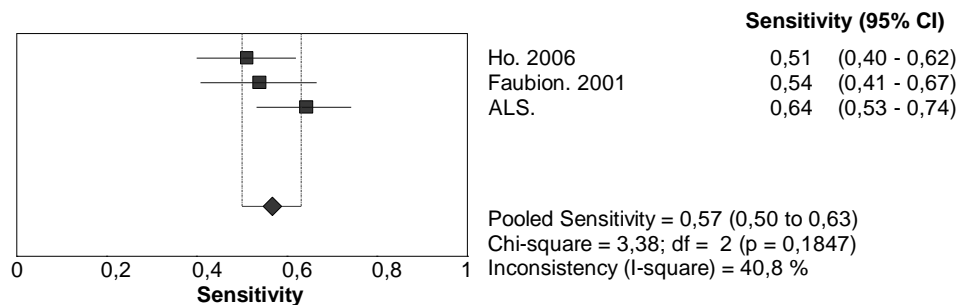


Figura 13. Respuesta mantenida a largo plazo tras el primer ciclo de glucocorticoides. Enfermedad de Crohn (ALS: presente serie).

Resultados de metaanálisis	39,09%
Resultados propios	39,81%

X^2 0,015, $p=0,901$

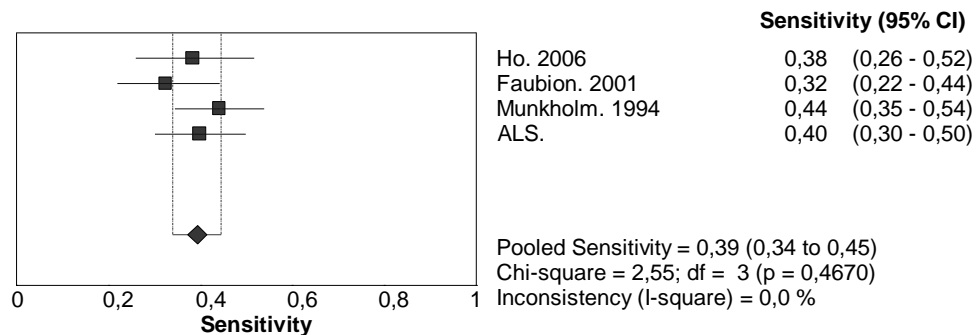


Figura 14. Respuesta mantenida a largo plazo tras el primer ciclo de glucocorticoides. Colitis ulcerosa (ALS: presente serie).

Resultados de metaanálisis	52,35%
Resultados propios	35,63%

X^2 6,17, $p=0,013$

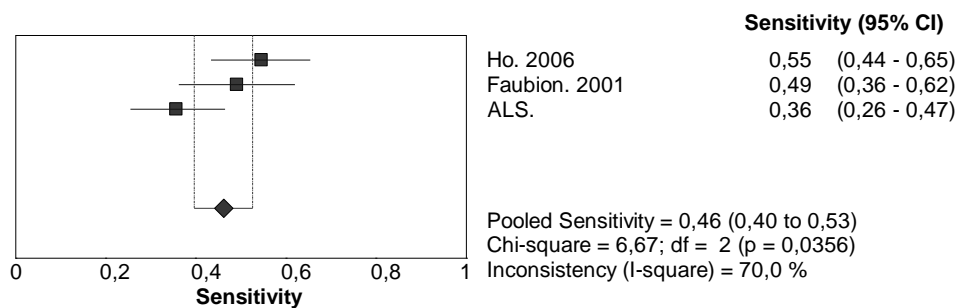


Figura 15. Necesidades de cirugía a largo plazo tras el primer ciclo de glucocorticoides. Enfermedad de Crohn (ALS: presente serie).

Resultados de metaanálisis	36,57%
Resultados propios	12,62%

χ^2 17,29, P=0,00

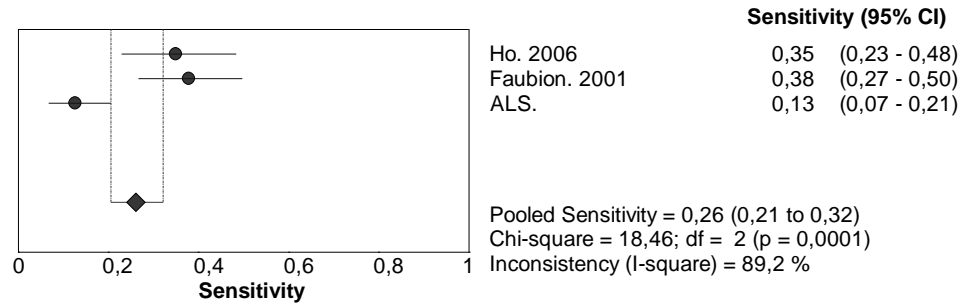
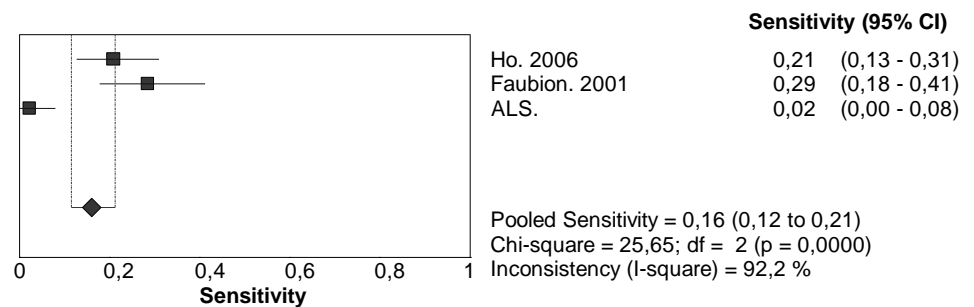


Figura 16. Necesidades de cirugía a largo plazo tras el primer ciclo de glucocorticoides. Colitis ulcerosa (ALS: presente serie).

	Cirugía al año en EC
Resultados de metaanálisis	24,16%
Resultados propios	2,3%

χ^2 19,4338, p=0,00



DISCUSIÓN

Consideraciones generales

Al analizar la composición de nuestra serie, resulta aparente que corresponde al panorama tradicional en los pacientes con EII que se atienden en una unidad hospitalaria de adultos. Esto comprende el ligero predominio masculino en ambas enfermedades, una edad al diagnóstico con unos rangos muy amplios, pero que en media corresponde a la tercera o cuarta década de la vida, una distribución de localizaciones de CU y EC que se superpone con lo que en general comunican otros autores y una gravedad clínica inicial demostrativa de la heterogeneidad de este tipo de pacientes.

En el periodo contemplado, de 7 años, se diagnosticaron en nuestro Servicio 3,36 pacientes con EII por mes, lo que supone una incidencia de 8,98 pacientes por 100.000 habitantes y año. Las cifras concretas para cada una de las enfermedades son 4,53 para la CU y 4,15 para la EC. Al comparar estas cifras con las obtenidas en otras áreas de España (147,148), resulta evidente que no estamos captando en nuestra consulta todos los pacientes con EII que surgen en nuestro Área Sanitaria. Según la experiencia de Cristina Saro (147), al recoger los pacientes prospectivamente, la tasa de incidencia media anual de la EII es 16,55 (IC 95% 12,84-20,25), la de la CU es 9,52 y la de la EC 5,95. La explicación de esta divergencia, es que una parte de los casos, y probablemente

tanto más cuanto más leves, son diagnosticados y seguidos, bien sea en los centros ambulatorios de especialidades, bien sea en centros médicos privados.

Cabe preguntarse si esta cobertura incompleta invalidaría nuestros datos. No creemos que esto sea así. Sabemos, y aceptamos, que la extracción de nuestra serie no se hizo a partir de la comunidad. Esto es muy importante constatarlo: presentamos los resultados de una consulta hospitalaria de EII. Podría pensarse que, de manera similar a lo que señalan otros autores (99,101), esto va a determinar que las formas más leves se encuentren menos representadas de lo que en realidad debieran. Sin embargo, en la proporción relativa de cada una de las formas de CU, encontramos en nuestra experiencia un 20,3% de proctitis, un 47,6% de colitis izquierdas y un 30,8% de colitis subtotales/pancolitis. Comparando de nuevo con las cifras encontradas por Cristina Saro en Asturias (147), la casuística de CU debería comprender un 13,6% de proctitis, un 52,9% de colitis izquierda y un 26% de colitis subtotales/pancolitis. Estas cifras se asemejan mucho a las de la distribución encontrada por nosotros. Nos atrevemos a decir, que nuestra serie de CU es bastante representativa de la que realmente se describe en la comunidad. Sin embargo, hemos encontrado, en el caso de la EC, una proporción mayor de formas fistulosas que lo que refieren otros autores (149). Esto, unido a la observación de que atendemos un número similar de una y otra enfermedad

(mientras que en la comunidad prevalece claramente la CU sobre la EC), probablemente refleja la mayor dificultad terapéutica percibida para la EC.

La gravedad al diagnóstico de nuestros pacientes comprende todas las posibles intensidades de presentación de la enfermedad, con aproximadamente la mitad de los casos de CU y un tercio de los de EC presentándose como formas leves. El intervalo diagnóstico (desde los primeros síntomas al diagnóstico de certeza) es el doble en la EC que en la CU, tal y como refieren otros autores. Estas dos últimas observaciones (mayor proporción de formas leves y mayor rapidez diagnóstica en el caso de la CU) se deben con toda probabilidad, como decíamos antes, al comienzo más llamativo y específico de esta, por la aparición de rectorragias.

Otro dato que debería interpretarse a la luz de esto, es el porcentaje de pacientes que han requerido glucocorticoides (**Tabla 6**), ya que, de ser cierto lo que refiere la literatura, los casos más leves deben haber quedado retenidos en asistencia extrahospitalaria, primaria o especializada. En nuestra cohorte, el empleo de glucocorticoides sistémicos fue preciso en el 60,8% de los pacientes con CU y el 78,6% con EC ($p=0,001$). Al comparar estas proporciones con la experiencia de Faubion (101), cuya serie es de extracción poblacional, encontramos que, en su caso, fueron precisos los glucocorticoides en el 34% de los pacientes con CU (IC 95%, 28-42) y en 43% de los pacientes con EC (IC

95%, 36%–41%). Estas proporciones resultan inferiores a las nuestras, y ello se debe con certeza al factor mencionado más arriba: las series poblacionales siempre representan una perspectiva diferente de las series hospitalarias, ya que los pacientes con enfermedad menos grave quedan retenidos en niveles asistenciales inferiores, al no ser necesaria, en la correcta opinión de sus médicos, una valoración más especializada. En efecto, al repasar los resultados de Ho y colaboradores (99), más cercanos a nosotros en tiempo, espacio y situación asistencial (sistema público de salud del Reino Unido), encontramos que en su caso se requirieron glucocorticoides en unas proporciones casi idénticas a las nuestras: en el 63% de los pacientes con CU y el 75% de los afectados por EC.

La mayor tasa de empleo de glucocorticoides en la EC al compararla con la CU, observada por todos los autores, probablemente se debe a la mayor agresividad de la primera, y, sobre todo, a la ausencia de un tratamiento situado en el escalón inmediatamente inferior, como es la mesalazina en el caso de la CU.

Los pacientes que, en nuestra consulta, reciben glucocorticoides, son ligeramente diferentes de los de la serie general. Se observa, en la CU, un menor porcentaje de formas distales (proctitis). Esto entra dentro de toda lógica, ya que en la proctitis la intensificación del tratamiento tópico puede controlar muchos

brotos moderados, haciendo innecesarios los glucocorticoides. Sin embargo, en la EC no hay cambios en la distribución de acuerdo a localización de la enfermedad, ni a fenotipo. Al analizar la medicación concomitante, observamos que 2 de cada 3 pacientes estaban ya recibiendo otro tratamiento al hacerse necesarios los esteroides, lo cual refleja con seguridad la aproximación terapéutica escalonada que se propone en la EII.

Es obligado hacer referencia a un hecho innegable: la revisión sistemática de la literatura ha ofrecido en nuestro caso unos resultados muy limitados. Existe mucha más información acerca de fármacos menos empleados, pero más novedosos. Creemos que la explicación más razonable debe tener en cuenta tres aspectos.

En primer lugar, los esteroides comenzaron a usarse en el tratamiento de la EII en un momento en que no se disponía de prácticamente nada más. Sólo hubo ocasión de compararlos a placebo, y la comparación fue tan claramente a favor de los glucocorticoides, que los convirtió en el tratamiento indiscutible, el patrón oro contra el que se han ido midiendo los sucesivos tratamientos.

Por otra parte, la eficacia de los esteroides queda empañada por su incapacidad de mantener la respuesta terapéutica a largo plazo, y por la frecuencia y gravedad de sus efectos adversos. Por ello, dentro de los esquemas

terapéuticos de la EII, los glucocorticoides son el enemigo a batir, un tratamiento quizás injustamente denostado, y con toda seguridad un buen tratamiento a corto plazo, al que se le ha querido pedir demasiado.

Finalmente, nuestra serie de pacientes solamente incluye casos que se encuentran en su primer tratamiento esteroideo. En general, la diferenciación entre enfermedad de Crohn de corta y de larga evolución, que a nosotros se nos antoja obvia, no ha merecido la atención de los investigadores. Se ha metido en el mismo saco a personas con ileítis inflamatoria aguda de meses de evolución y a otras con tres resecciones ileales y veinte años de evolución. Pensamos que son dos tipos de pacientes muy diferentes, y por eso hemos querido limitar la serie a los de evolución más corta.

Otro aspecto a considerar en cuanto al metaanálisis de la literatura, es la heterogeneidad de los resultados de las diferentes series. En efecto, los grados de inconsistencia alcanzan valores altos, especialmente en algunas variables. Para explicar esto, hay que recordar que estamos empleando instrumentos de medida de la respuesta que son inexactos y además muy fácilmente modificables por la subjetividad de médicos y pacientes... pero es que, desgraciadamente, no tenemos otros. Si la medida del éxito de un tratamiento es una variable de las que se llaman en Estadística “duras”, que no admite discusión, las cosas son más sencillas. Por ejemplo, los valores de creatinina, o la supervivencia tras un infarto

cerebral, o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Sin embargo, nosotros hablamos de variables con carga subjetiva, como el dolor abdominal o el malestar general, e incluimos como muy importantes otras que, o bien las recoge el paciente, o bien son de definición dificultosa, como por ejemplo el número de deposiciones en 24 horas.

Respuesta a glucocorticoides

Los datos en cuanto a la respuesta de nuestros pacientes al tratamiento sí parecen adecuados para explicar que los glucocorticoides mantengan su papel en la terapéutica de la EII (126-128). Siguen siendo unos fármacos eficaces y rápidos, aunque su uso queda limitado por la dependencia y la resistencia a los mismos. Es de interés notar, que la prevalencia de estas respuestas desfavorables se ha mantenido relativamente estable a lo largo del tiempo. Así, al comparar trabajos de pacientes diagnosticados con EII entre 1970-1993, 1979-1983 y 1998-2005, comprobamos que la corticodependencia se observó en un porcentaje variable entre el 17 y el 28% (46-49,126).

Respuesta a corto plazo

La respuesta a corto plazo, a 30 días, es el reflejo del valor que el fármaco tiene para conseguir el control de una situación que no sólo es molesta para el

paciente. También, en muchos casos puede hacerse progresiva, de no controlarse adecuadamente. No es un indicador de beneficio a largo plazo, y no es excluyente de otras maniobras terapéuticas que puedan emplearse en el futuro.

En la experiencia presentada aquí, el porcentaje de pacientes que, en el curso de su EII, reciben esteroides por primera vez y responden a ellos, no es en absoluto despreciable, ya que aproximadamente dos tercios de los pacientes con CU o con EC consiguen la remisión completa de sus síntomas a los 30 días de un tratamiento esteroideo (65,1% en el caso de la CU y 64,6% en el de la EC). No es un resultado aislado y no reproducible, ya que el metaanálisis nos permite comprobar que los autores que comunican su experiencia refieren cifras algo inferiores, pero muy parecidas: 55,52% para la EC y 52% para la CU (pero no significativamente diferentes, $p=0,08$ y $0,07$ en relación a nuestros resultados, respectivamente). A esta tasa de remisión completa, incluso habría que añadirle otro 20% aproximado de los pacientes que presentan una respuesta parcial.

Analizando los posibles factores predictivos de respuesta a corto plazo, encontramos que ninguno de ellos permite, en la CU, aventurar una mayor o menor tasa de respuesta al tratamiento esteroideo. Sin embargo, en el caso de la EC, una menor edad al diagnóstico se asoció a una mayor probabilidad de respuesta a corto plazo a un primer tratamiento con glucocorticoides ($p=0,02$,

OR 0,94 IC95% 0,90-0,99). Asimismo, una menor edad en años al momento del primer tratamiento con glucocorticoides también predijo una mayor probabilidad de respuesta al mismo ($p=0,027$, OR 0,94 IC95% 0,90-0,99).

Estos datos refuerzan ciertamente de manera objetiva el papel de los glucocorticoides en el tratamiento inmediato del brote agudo de EII. Son fármacos baratos, eficaces y rápidos. Tienen, desde luego, efectos adversos graves y frecuentes (150); sin embargo, aunque estos no son privativos del empleo crónico de estos fármacos, se observan con menor intensidad y frecuencia en el uso puntual (126-128). No debe servir esto para reconciliarnos totalmente con los glucocorticoides: no son fármacos inocuos, pero tampoco son el “enemigo a batir”, como parece que queremos verlos en la actualidad. Si al menos dos de cada tres pacientes consiguen remisión completa de los síntomas en un plazo tan corto, el papel de los glucocorticoides (empleados durante un periodo breve tiempo y en el brote agudo) no puede despreciarse. Es seguro que, como decíamos más arriba, su uso en la EII (y no sólo en ella) ha hecho más por los pacientes que cualquier otro fármaco del que dispongamos en la actualidad.

Remarquemos sin embargo algo: probablemente el empleo de glucocorticoides debe cumplir dos condiciones imprescindibles al empezar. La primera es que debemos tener claro desde el primer momento cuándo vamos a

suspenderlos, cómo y en qué situaciones. En otras palabras, tener diseñado un paso más de la estrategia. ¿Qué haremos si el paciente responde? ¿Dejaremos indicado tratamiento de mantenimiento? ¿Y si no responde? ¿Cuál es nuestra droga alternativa? ¿O preferiremos cirugía? ¿Y si aparece dependencia a glucocorticoides? La segunda condición se refiere a que debemos conocer los posibles efectos adversos, para esperarlos, prevenirlos y, si aparecen, tratarlos adecuadamente.

Respuesta a largo plazo

El otro parámetro que hemos estudiado explora menos la brillantez y capacidad de control de la situación que los glucocorticoides tienen, y sin embargo refleja más si su efecto puede o no considerarse como un control sostenido de la actividad inflamatoria en la EII.

En la presente experiencia, y para los pacientes con EC, las cifras de respuesta a largo plazo (al año) tras tratamiento esteroideo son casi idénticas a las comunicadas en la revisión (en torno al 39%).

En el caso de la CU, las cosas son muy distintas. Nuestros resultados en respuesta a largo plazo son significativamente diferentes de los referidos en la literatura. Conseguimos este objetivo en un 35,8%, frente a 52,35% del

metaanálisis ($p=0,013$). Al tiempo, y quizás explicando este contraste, nuestra tasa de uso de inmunosupresores, así como de retratamiento con esteroides, es mayor en ese momento. Puede que esto traduzca un control más estrecho de los pacientes, ya que al revisarlos en una consulta de acceso abierto, podemos detectar y tratar precozmente brotes que, de otro modo, evolucionarían mientras el paciente esperaba su cita.

Los datos de respuesta mantenida son de importancia aún mayor que los referidos a la respuesta a corto plazo. En efecto, es preciso hacer una lectura literal de los mismos para comprender su importancia: aproximadamente el 40% de los pacientes que han recibido tratamiento esteroideo por un primer brote de EII continúa en remisión al año.

En el caso de la CU, estos pacientes habrán estado en tratamiento de mantenimiento con mesalazina o sulfasalazina; en aquellos en los que aparezca un nuevo brote, éste debería ser fácilmente controlable mediante un nuevo ciclo de esteroides. La situación de dependencia a glucocorticoides ha de ser detectada y tratada, pero en la gran mayoría de los pacientes la aproximación terapéutica actual (tratar el brote con glucocorticoides y mantener con mesalazina) es completamente satisfactoria.

Lo que ocurre con la EC es distinto. Volvamos a enunciar lo dicho: en el 40% de los pacientes, el tratamiento con glucocorticoides del primer brote proporciona un beneficio prolongado (al menos, hasta el plazo de un año). En momentos en que la disponibilidad de tratamiento con inmunosupresores y biológicos, unida a la eficacia de ambas drogas, hace que se propugne el tratamiento universal con esta combinación de fármacos de los pacientes con EC de comienzo (151-154), este dato debería atemperar un poco los entusiasmos en este sentido. Es innegable que la combinación de inmunosupresores y biológicos induce respuesta y facilita la curación mucosa (151). Es seguro que disminuye la tasa de hospitalizaciones por EC (55). Pero no se ha demostrado aún que un tratamiento más agresivo disminuya claramente el recurso a la cirugía, encontrándose voces a favor (155) y en contra (156) de esta apreciación. Y tampoco es que los esteroides sean incapaces de proporcionar curación mucosa, ya que ésta aparece en uno de cada tres pacientes (93). La identificación pretratamiento de pacientes con riesgo de presentar mala evolución o necesidad de cirugía resectiva amplia y precoz es probablemente el camino a seguir, con el objeto de concentrar en ellos todos los esfuerzos terapéuticos. Es muy dudoso que ese 40% de pacientes con EC que al año de un primer tratamiento esteroideo continúan en respuesta se beneficien del empleo de fármacos situados en un escalón terapéutico superior.

En los datos de seguimiento prolongado que presentamos en este trabajo, sí llama la atención una diferencia importante con lo que comunican los autores e identificamos en la revisión sistemática. Al año de su primer tratamiento esteroideo, nosotros aplicamos inmunosupresión en un porcentaje significativamente mayor de lo que lo hacen los autores estudiados. En el caso de la CU, estarán con inmunosupresores al año del primer tratamiento esteroideo un 35,6% de los pacientes, cifra que en la experiencia conjunta de los estudios comparables al nuestro es de sólo un 14%. Lo mismo ocurre con la EC, en la que nosotros tenemos bajo inmunosupresión a un 22,6% de los pacientes al año del primer brote tratado con esteroides, frente a un 10,5% de los autores de la revisión bibliográfica. ¿Cómo explicamos esta diferencia? Queremos sólo dar un dato y pedir un poco de paciencia, pues creemos que con lo que expondremos en el próximo párrafo, la explicación vendrá por sí sola. El dato se refiere a que en nuestra consulta seguimos escrupulosamente las indicaciones de inicio de tratamiento inmunosupresor en paciente con dependencia a glucocorticoides: imposibilidad de suspenderlos, o bien más de dos brotes en seis meses o de tres en un año (110,113,117).

Y finalmente, hablaremos de la cirugía, con lo que quizás esperamos que queden explicadas las diferencias observadas en cuanto a los inmunosupresores. Si con aquellos estaba claro que en nuestra experiencia se usan mucho más que en la comunicada en series similares, en el caso de la cirugía cambian las tornas.

En efecto, mientras que al año sólo han sido tratados mediante colectomía un 2,5% de nuestros pacientes con CU, esta cifra es del 12,4 en el caso de la revisión sistemática de la literatura. Sobre los pacientes con EC, diremos que mientras que al año en nuestra serie ha sido operado un 24% de los pacientes, esta cifra asciende a un 37% en el caso de la experiencia de los distintos autores.

A esto nos referíamos más arriba: creemos que, con las limitaciones de un estudio retrospectivo y no aleatorizado, nuestros datos justifican el punto de vista de que una política de uso precoz de inmunosupresores se asocia a una tasa menor de cirugía. Es evidente del análisis de nuestra propia serie que esta política de empleo precoz de los inmunosupresores no es aplicable en todos los pacientes, sino en aquellos que los necesitan tras un primer ciclo esteroideo ineficaz o de eficacia limitada. Cada opción tiene sus pros y sus contras: la cirugía va acompañada de una cierta morbilidad, igual que tras los inmunosupresores son más frecuentes las complicaciones infecciosas graves, e incluso neoplásicas (157-159). En nuestra propia experiencia, la incidencia estimada de linfomas en pacientes con EII fue de 83 casos por 100.000 pacientes por año, casi cuatro veces más elevada que la esperada para la población sin EII, que sería de unos 22 casos anuales (159).

Sin embargo, una y otra actitud estarían al menos igualmente justificadas. El argumento que más nos convence para afirmar que nuestra actitud terapéutica de tratar precozmente con inmunosupresores rescata a una porción de pacientes que en otros centros tendrían que operarse, es que al unir los pacientes tratados con inmunosupresores y los operados en lo que podríamos llamar "global de evolución desfavorable", las cifras se igualan. En nuestra experiencia, presentan evolución desfavorable un 38,1% de las CU, frente a un 35,08% de la literatura, y un 38% de los pacientes con EC, frente a un 47,5% de la revisión sistemática.

Reiteramos que la principal limitación de nuestro estudio es el carácter retrospectivo del mismo. Cualquier serie de datos recogida de manera prospectiva, de acuerdo a un protocolo definido, implica mayor calidad de los mismos. Sin embargo, en nuestro caso creemos que esto queda compensado por el hecho de que ha sido un único clínico el que ha atendido a los pacientes y tomado las decisiones terapéuticas, siguiendo los protocolos de tratamiento recomendados en las guías clínicas disponibles. Por otra parte, sería de difícil justificación ética un estudio aleatorizado enfrentando esteroides a placebo o, en la fase más tardía de seguimiento, aleatorizando los pacientes a resección o inmunosupresores (agresividad médica frente a agresividad quirúrgica). Están en curso estudios sobre la utilidad del uso precoz de inmunosupresores en pacientes con diagnóstico reciente de EII. La finalidad es justamente comprobar si el uso

precoz de inmunosupresores disminuye la morbilidad y la tasa de cirugía. Nuestra conclusión es que una alta tasa de los pacientes seguidos en consultas monográficas de EII requerirá glucocorticoides y una proporción significativa de los que inician este tratamiento presentará corticodependencia y requerirá otro tratamiento, ya sea inmunosupresor o quirúrgico.

En resumen, hemos estudiado una cohorte homogénea de pacientes tratados en una consulta monográfica de enfermedad inflamatoria intestinal, seguidos de manera estructurada y durante un periodo suficiente tras su primera exposición a glucocorticoides. Nuestro objetivo es determinar la eficacia de dichos fármacos en la obtención de respuesta a corto y a largo plazo, y contrastar lo obtenido con los resultados de otros autores, analizados en una revisión sistemática.

En nuestra experiencia, precisan tratamiento con glucocorticoides un 61% de los pacientes con CU y un 79% de aquellos con EC. Esta diferencia alcanza significación estadística, y se explica por la mayor agresividad de la EC, que nos impele a emplear glucocorticoides con más frecuencia, y por la eficacia de la mesalazina en el tratamiento de la CU. Estas cifras son similares a las comunicadas en otras series de extracción hospitalaria, y superiores a las correspondientes a series de extracción poblacional, en relación con la menor gravedad media de los pacientes en estas últimas.

Los pacientes con CU y con EC tratados con glucocorticoides responden de manera completa a corto plazo (30 días), respectivamente, en un 64% y un 65% de los casos, sin diferencias con los resultados obtenidos del metaanálisis de la literatura.

Si analizamos la respuesta a largo plazo (al año) tras un primer ciclo de glucocorticoides, vemos que nuestros resultados son similares a los de la literatura (49%). Sin embargo, la tasa de respuesta a glucocorticoides de nuestra cohorte de pacientes con colitis ulcerosa fue significativamente menor (35%), que lo comunicado en la literatura.

Nuestros datos no apoyan el uso universal inicial de medicamentos inmunosupresores o biológicos (152), ya que un porcentaje sustancial de pacientes, en torno a un 40%, mantendrá al año la respuesta a un único ciclo de glucocorticoides. En nuestra experiencia, al año reciben inmunosupresores un 36% de los pacientes con CU y un 23% de aquellos con EC, cifras superiores a las obtenidas en la revisión sistemática, lo que traduce la tendencia actual de emplear estos fármacos de manera precoz.

Para la enfermedad de Crohn, nuestros pacientes precisan intervención quirúrgica en el plazo de un año con una frecuencia menor de la objetivada en la

revisión sistemática de la literatura. Esta diferencia es aún más manifiesta para la CU, enfermedad en la que la necesidad de cirugía fue excepcional en el primer año tras el tratamiento con glucocorticoides.

Si consideramos “casos de evolución desfavorable” a aquellos pacientes que, al año, o bien están recibiendo inmunosupresores o bien han sido operados, encontramos que esta denominación es cuantitativamente similar en nuestra experiencia y en la recogida por revisión sistemática, pero mientras que en esta la mayoría de los pacientes no controlados se tratan quirúrgicamente, en nuestra serie preferimos el uso de inmunosupresores. Creemos que nuestros resultados orientan en el sentido de que una política de inmunosupresión precoz limitada a aquellos pacientes que no se hubieran beneficiado a largo plazo de un ciclo de glucocorticoides tras el diagnóstico, evita la cirugía en un porcentaje apreciable de estos.

CONCLUSIONES

El análisis de nuestros datos permite extraer las siguientes conclusiones

1. Los glucocorticoides son un fármaco de eficacia alta en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, consiguiendo inducir respuesta en aproximadamente un 70% de los pacientes, respuesta que perdura a largo plazo en casi la mitad de los casos.
2. La mayor edad al diagnóstico y al inicio del primer tratamiento son los principales factores predictores de mala respuesta a los glucocorticoides
3. Una política de inmunosupresión precoz de los pacientes que no se hubieran beneficiado a largo plazo de un ciclo de glucocorticoides reduce la necesidad de cirugía.

Bibliografía.

1. INGLIS B. Historia de la Medicina. Grijalbo, Barcelona 1968
2. MARTLAND GT, SHEPHERD NA. Indeterminate colitis: definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. *Histopathology*. 2007;50:83-96.
3. HENRIKSEN M, JAHNSEN J, LYGREN I, SAUAR J, SCHULZ T, STRAY N et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:1037-43.
4. LÓPEZ SAN ROMÁN A. Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal. *JANO* 2000;59:58-66
5. PAJARES JM, GISBERT JP. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en España. Una revisión sistemática. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 9-14.
6. SARO GISMERA C, LACORT FERNANDEZ M, ARGÜELLES FERNANDEZ G, ANTON MAGARZO J, GARCIA LOPEZ R, NAVASCUES C et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón, Asturias. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:322-327.
7. DUNCKLEY P, JEWELL D. Management of acute severe colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:89-103.
8. XAVIER RJ, PODOLSKY DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448: 427-434

9. TORRES MI, RIOS A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol*. 2008 Apr 7;14(13):1972-80
10. BAUMGART DC, CARDING SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369:1627-40.
11. NETEA MG, VAN DER MEER JW, SUTMULLER RP, ADEMA GJ, KULLBERG BJ. From the Th1/Th2 paradigm towards a Toll-like receptor/T-helper bias. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3991-6
12. CRANE IJ, FORRESTER JV. Th1 and Th2 lymphocytes in autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*. 2005;25:75-102.
13. GOR DO, ROSE NR, GREENSPAN NS. TH1-TH2: a procrustean paradigm. *Nat Immunol*. 2003;4:503-5.
14. CHEN Z, O'SHEA JJ. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res*. 2008;41:87-102
15. TYSK C, LINDBERG E, JÄRNEROT G, FLODÉRUS-MYRRHED B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1989;97:990-996
16. SCHWARZ O. Psychogenese und Psychotherapie körperlicher Symptome. Springer, Viena, 1925
17. ADDOLORATO G, CAPRISTO E, STEFANINI GF, GASBARRINI G. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety

- and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:1013-21.
18. ANTON PA. Stress and mind-body impact on the course of inflammatory bowel diseases. *Semin Gastrointest Dis.* 1999;10:14-9
19. OHKUSA T, NOMURA T, TERAJ T, MIWA H, KOBAYASHI O, HOJO M et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1334-42
20. NOMURA T, OHKUSA T, OKAYASU I, YOSHIDA T, SAKAMOTO M, HAYASHI H et al. Mucosa-associated bacteria in ulcerative colitis before and after antibiotic combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1017-27
21. FELLER M, HUWILER K, STEPHAN R, ALTPETER E, SHANG A, FURRER H, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:607-13.
22. CHAMBERLIN W, BORODY T, NASER S. MAP-associated Crohn's disease MAP, Koch's postulates, causality and Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2007;39:792-4.
23. GIONCHETTI P, RIZZELLO F, LAMMERS KM, MORSELLI C, SOLLAZZI L, DAVIES S, TAMBASCO R, CALABRESE C, CAMPIERI M. Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3306-13

24. SELBY W, PAVLI P, CROTTY B, FLORIN T, RADFORD-SMITH G, GIBSON P et al. Antibiotics in Crohn's Disease Study Group. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2007;132:2313-9.
25. BEHR MA, KAPUR V. The evidence for *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:17-21
26. SU C, LEWIS JD, GOLDBERG B, BRENSINGER C, LICHTENSTEIN GR. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:516-26.
27. SU C. Outcomes of placebo therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:328-33.
28. BERNSTEIN CN. Placebos in Medicine. *Semin Gastrointest Dis*. 1999;10:3-7.
29. BRESSLER B, SANDS BE. Review article: Medical therapy for fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1283-93
30. PASCUA M, SU C, LEWIS JD, BRENSINGER C, LICHTENSTEIN GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:545-56
31. URRUTIA L. *Enfermedades de los intestinos*. Calpe, Madrid 1921.
32. TILLISCH K. Complementary and alternative medicine for gastrointestinal disorders. *Clin Med*. 2007;7:224-7.

33. LANGMEAD L, RAMPTON DS. Review article: complementary and alternative therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:341-9.
34. JOOS S, ROSEMAN T, SZECSENYI J, HAHN EG, WILLICH SN, BRINKHAUS B. Use of complementary and alternative medicine in Germany - a survey of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Complement Altern Med.* 2006;6:19.
35. AKOBENG AK, THOMAS AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18:CD005984.
36. O'SULLIVAN M, O'MORAIN C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:561-73.
37. CABRÉ E, GASSULL MA. Nutritional and metabolic issues in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6:569-76.
38. GASSULL MA. Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20-S4:79-83.
39. TRUELOVE SC. Ulcerative colitis. Medical management. *Br Med J.* 1971;1:651-3.
40. SUMMERS RW, SWITZ DM, SESSIONS JT JR, BECKTEL JM, BEST WR, KERN F JR, SINGLETON JW. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77:847-69.

41. MALCHOW H, EWE K, BRANDES JW, GOEBELL H, EHMS H, SOMMER H, JESDINSKY H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249-66.
42. SVARTZ N. Sulfasalazine: II. Some notes on the discovery and development of salazopyrin. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:497-503.
43. SVARTZ N. Treatment of ulcerative colitis with salazopyrin. *Int Surg*. 1968;50:421-7.
44. WATKINSON G. Sulphasalazine: a review of 40 years' experience. *Drugs*. 1986;32 S1:1-11.
45. DIEULAFOY G. Lecciones de Clínica Médica. *Revista de Medicina y Cirugía Prácticas*. Madrid 1897
46. YANG YX, LICHTENSTEIN GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:803-23.
47. IRVING PM, GEARRY RB, SPARROW MP, GIBSON PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;5:295-301
48. BEEKEN WL, SESSIONS JT JR, BOZYMSKI EM. Correlations between clinical, blood leukocyte, and skin test data in the National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1979;77:921-4
49. TURNER D, WALSH CM, STEINHART AH, GRIFFITHS AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the

- literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:103-10.
50. SANDBORN W, SUTHERLAND L, PEARSON D, MAY G, MODIGLIANI R, PRANTERA C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000545.
51. LÓPEZ-SANROMAN A, BERMEJO F, CARRERA E, GARCIA-PLAZA A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:161-6
52. SANDS BE. Immunosuppressive drugs in ulcerative colitis: twisting facts to suit theories? Gut. 2006;55:437-41
53. ALFADHLI AA, MCDONALD JW, FEAGAN BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD003459.
54. LICHTIGER S. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporine. Inflamm Bowel Dis. 2008;15:141-142.
55. PANÉS J, GOMOLLÓN F, TAXONERA C, HINOJOSA J, CLOFENT J, NOS P. Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. Drugs. 2007;67:2511-37
56. PEYRIN-BIROULET L, DESREUMAUX P, SANDBORN WJ, COLOMBEL JF. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. Lancet. 2008 Jul 5;372(9632):67-81.

57. KEYSTONE EC. The role of tumor necrosis factor antagonism in clinical practice. *J Rheumatol Suppl.* 1999;57:22-8.
58. CLARK MA, PLANK LD, CONNOLLY AB, STREAT SJ, HILL AA, GUPTA R, MONK DN, SHENKIN A, HILL GL. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor-alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis--a randomized, clinical trial. *Crit Care Med.* 1998;26:1650-9
59. ELLIOTT MJ, MAINI RN, FELDMANN M, KALDEN JR, ANTONI C, SMOLEN JS, LEEB B, BREEDVELD FC, MACFARLANE JD, BIJL H, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344:1105-10
60. VAN DULLEMEN HM, VAN DEVENTER SJ, HOMMES DW, BIJL HA, JANSEN J, TYTGAT GN, WOODY J. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology.* 1995;109:129-35.
61. BAERT FJ, D'HAENS GR, PEETERS M, HIELE MI, SCHAIBLE TF, SHEALY D, GEBOES K, RUTGEERTS PJ. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology.* 1999;116:22-8.
62. RUTGEERTS P, D'HAENS G, TARGAN S, VASILIAUSKAS E, HANAUER SB, PRESENT DH, MAYER L, VAN HOGZAND RA, BRAAKMAN T, DEWOODY

- KL, SCHAIBLE TF, VAN DEVENTER SJ. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:761-9.
63. D'HAENS G, VAN DEVENTER S, VAN HOGZAND R, CHALMERS D, KOTHE C, BAERT F, BRAAKMAN T, SCHAIBLE T, GEBOES K, RUTGEERTS P. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999;116:1029-34
64. TARGAN SR, HANAUER SB, VAN DEVENTER SJ, MAYER L, PRESENT DH, BRAAKMAN T, DEWOODY KL, SCHAIBLE TF, RUTGEERTS PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35
65. KORNBLUTH A. Infliximab approved for use in Crohn's disease: a report on the FDA GI Advisory Committee conference. *Inflamm Bowel Dis*. 1998;4:328-9.
66. PRESENT DH, RUTGEERTS P, TARGAN S, HANAUER SB, MAYER L, VAN HOGZAND RA, PODOLSKY DK, SANDS BE, BRAAKMAN T, DEWOODY KL, SCHAIBLE TF, VAN DEVENTER SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405

67. LÓPEZ SAN ROMÁN A, VAN DOMSELAAR M, GARRIDO E. Adalimumab en la enfermedad de Crohn: los datos de la vida real. *Rev Esp Enf Dig* 2008;100(11):671-5
68. COTTONE M, MOCCIARO F, SCIMECA D. Adalimumab induction for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:1929
69. HANAUER SB, SANDBORN WJ, RUTGEERTS P, FEDORAK RN, LUKAS M, MACINTOSH D, PANACCIONE R, WOLF D, POLLACK P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33
70. SANDBORN WJ, RUTGEERTS P, ENNS R, HANAUER SB, COLOMBEL JF, PANACCIONE R, D'HAENS G, LI J, ROSENFELD MR, KENT JD, POLLACK PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:829-38
71. HINOJOSA J, GOMOLLÓN F, GARCÍA S, BASTIDA G, CABRIADA JL, SARO C, CEBALLOS D, PEÑATE M, GASSULL MA; GETECCU. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:409-18
72. SANDBORN WJ, HANAUER SB, RUTGEERTS P, FEDORAK RN, LUKAS M, MACINTOSH DG, PANACCIONE R, WOLF D, KENT JD, BITTLE B, LI J,

- POLLACK PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
- 73.COLOMBEL JF, SANDBORN WJ, RUTGEERTS P, ENNS R, HANAUER SB, PANACCIONE R, SCHREIBER S, BYCZKOWSKI D, LI J, KENT JD, POLLACK PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.Precise
- 74.SANDBORN WJ, FEAGAN BG, STOINOV S, HONIBALL PJ, RUTGEERTS P, MASON D, BLOOMFIELD R, SCHREIBER S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228-38.
- 75.TARGAN SR, FEAGAN BG, FEDORAK RN, LASHNER BA, PANACCIONE R, PRESENT DH, SPEHLMANN ME, RUTGEERTS PJ, TULASSAY Z, VOLFOVA M, WOLF DC, HERNANDEZ C, BORNSTEIN J, SANDBORN WJ; International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1672-83.
- 76.BORGAONKAR M, MACINTOSH D, FARDY J, SIMMS L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000299
- 77.HWANG JM, VARMA MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2678-90

78. COHEN JL, STRONG SA, HYMAN NH, BUIE WD, DUNN GD, KO CY et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. Dis Colon Rectum. 2005;48:1997-2009
79. POLLE SW, BEMELMAN WA. Surgery insight: minimally invasive surgery for IBD. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2007;4:324-35.
80. TICHANSKY D, CAGIR B, YOO E, MARCUS SM, FRY RD. Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2000;43(7):911-9.
81. TAN JJ, TJANDRA JJ. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2007 May;50(5):576-85.
82. YAMAMOTO T, FAZIO VW, TEKKIS PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2007;50:1968-86.
83. HASSAN C, ZULLO A, DE FRANCESCO V, IERARDI E, GIUSTINI M, PITIDIS A, TAGGI F, WINN S, MORINI S. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:1457-64.
84. BIANCONE L, CRETELLA M, TOSTI C, PALMIERI G, PETRUZZIELLO C, GEREMIA A, CALABRESE E, PALLONE F. Local injection of infliximab in the postoperative recurrence of Crohn's disease. Gastrointest Endosc. 2006;63:486-92.
85. VADE JP, FROEHLICH F, JUILLERAT P, BURNAND B, FELLE C, GONVERS JJ, MOTTET C, PITTET V, DUBOIS RW, WIETLISBACH V, MICHETTI P. Appropriate treatment for Crohn's disease: methodology and summary

- results of a multidisciplinary international expert panel approach--EPACT. Digestion. 2006;73:237-48.
86. CAPRILLI R, MICHETTI P. The European Panel on the Appropriateness of Crohn's Disease Therapy. Digestion. 2005;71:6-7
87. SANDS BE, ABREU MT, FERRY GD, GRIFFITHS AM, HANAUER SB, ISAACS KL, LEWIS JD, SANDBORN WJ, STEINHART AH. Design issues and outcomes in IBD clinical trials. Inflamm Bowel Dis. 2005;11 S1:S22-8
88. D'HAENS G, SANDBORN WJ, FEAGAN BG, GEBOES K, HANAUER SB, IRVINE EJ ET AL. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology. 2007;132:763-86.
89. CRAMA-BOHBOUTH G, PEÑA AS, BIEMOND I, et al. Are activity indices helpful in assessing active intestinal inflammation in Crohn's disease? Gut 1989;30:1236-40.
90. MINDERHOUD IM, SAMSOM M, OLDENBURG B. What predicts mucosal inflammation in Crohn's disease patients? Inflamm Bowel Dis. 2007;13:1567-72.
91. GONZÁLEZ-HUIX F. Valoración de la actividad clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica: índices de actividad. Gastroenterol Hepatol. 1996;19:1-9.
92. IRVINE EJ. Review article: patients' fears and unmet needs in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20 S4:S4-9.

93. MODIGLIANI R, MARY JY, SIMON JF, CORTOT A, SOULE JC, GENDRE JP, RENE E. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990;98:811-8
94. BERMEJO F, LÓPEZ-SANROMAN A, HINOJOSA J, CASTRO L, JURADO C, GÓMEZ-BELDA AB. Infliximab induce respuesta clínica, endoscópica e histológica en la colitis ulcerosa refractaria. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:94-101.
95. MARTEAU P, PROBERT CS, LINDGREN S, GASSUL M, TAN TG, DIGNASS A, BEFRITS R, MIDHAGEN G, RADEMAKER J, FOLDAGER M. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54:960-5.
96. VERMEIRE S, VAN ASSCHE G, RUTGEERTS P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426–31.
97. LANGHORST J, ELSENBRUCH S, KOELZER J, RUEFFER A, MICHALSEN A, DOBOS GJ. Noninvasive Markers in the Assessment of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases: Performance of Fecal Lactoferrin, Calprotectin, and PMN-Elastase, CRP, and Clinical Indices. *Am J Gastroenterol* 2008;103:162–169

98. PAPI C, FESTA V, LEANDRO G, MORETTI A, TANGA M, KOCH M, CAPURSO L. Long-Term Outcome of Crohn's Disease Following Corticosteroid-Induced Remission. *Am J Gastroenterol* 2007;102:814-819.
99. HO GT, CHIAM P, DRUMMOND H, LOANE J, ARNOTT ID, SATSANGI J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:319-30.
100. MUNKHOLM P, LANGHOLZ E, DAVIDSEN M, BINDER V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994 Mar;35:360-2.
101. FAUBION WA JR, LOFTUS EV JR, HARMSSEN WS, ZINSMEISTER AR, SANDBORN WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
102. LÓPEZ-SANROMÁN A, BERMEJO F. Review article: how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 S3:45-9.
103. FELCE D, PERRY J. Quality of life: It's Definition and Measurement. *Res Develop Disab* 1995;16:51-74.
104. CASELLAS JORDÀ F, LÓPEZ VIVANCOS J. Evaluación de la calidad de vida en las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:58-68.

105. ALCALÁ MJ, CASELLAS F, FONTANET G, PRIETO L, MALAGELADA JR. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:383-91
106. SAINSBURY A, HEATLEY RV. Review article: psychosocial factors in the quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:499-508
107. NOS P, BASTIDA G, GARRIGUES V, CALVO F, PONCE M, MAROTO N, PONCE J. Factores que influyen en la decisión de administrar corticoides sistémicos en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:444-9.
108. HARVEY RF, BRADSHAW MJ. Measuring Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;1:1134-5.
109. STANGE EF, TRAVIS SP, VERMEIRE S, BEGLINGER C, KUPCINKAS L, GEBOES K ET AL. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 S1:1-15.
110. TRAVIS SP, STANGE EF, LÉMANN M, ORESLAND T, CHOWERS Y, FORBES A. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 S1:16-35
111. CAPRILLI R, GASSULL MA, ESCHER JC, MOSER G, MUNKHOLM P, FORBES A et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European

- evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut. 2006;55 S1:36-58
112. NOS P, HINOJOSA J, GOMOLLÓN F, PONCE J. Budesonida en la enfermedad inflamatoria intestinal. Un metaanálisis. Med Clin (Barc). 2001;116:47-53.
113. CARTER MJ, LOBO AJ, TRAVIS SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004;53 S5:V1-16.
114. DOMÈNECH E, ESTEVE M, GOMOLLÓN F, HINOJOSA J, PANÉS J, OBRADOR A, GASSULL M.A. Recomendaciones GETECCU-2005 para el uso de infliximab (Remicade) en la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. 2005 Mar;28(3):126-34.
115. WALMSLEY R, AYRES R, POUNDER R, ALLAN R. A simple clinical colitis activity index. Gut. 1998; 43:29–32.
116. STANGE EF, TRAVIS SPL, GEBOES K, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. J Crohn's & Colitis 2008; 2: 1–23.
117. TRAVIS SPL, STANGE EF, LÉMANN M, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management. J Crohn's & Colitis 2008; 2: 24–62.

118. BIANCONE L, MICHETTI P, TRAVIS SPL, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohn's & Colitis 2008; 2: 63–92.
119. VELAYOS F, MAHADEVAN U. Management of steroid-dependent ulcerative colitis: immunomodulatory agents, biologics, or surgery? Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:668-71.
120. KORNBLUTH A, SACHAR DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2004;99:1371-85
121. REGUEIRO M, LOFTUS EV JR, STEINHART AH, COHEN RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. Inflamm Bowel Dis. 2006;12:979-94
122. CABRIADA JL, DOMÈNECH E, GOMOLLÓN F, GONZÁLEZ-CARRO P, GONZÁLEZ-LARA V, HINOJOSA J et al. Documento de consenso en el uso de la granulocitoaféresis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol 2006; 29: 85 – 91
123. MAWDSLEY JE, IRVING PM, MAKINS RJ, RAMPTON DS. Optimizing quality of outpatient care for patients with inflammatory bowel disease: the importance of specialist clinics. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18:249-53.

124. VERMA S, TSAI HH, GIAFFER MH. Does better disease-related education improve quality of life? A survey of IBD patients. *Dig Dis Sci.* 2001;46:865-9.
125. REJLER M, SPÅNGÉUS A, THOLSTRUP J, ANDERSSON-GÄRE B. Improved population-based care: Implementing patient-and demand-directed care for inflammatory bowel disease and evaluating the redesign with a population-based registry. *Qual Manag Health Care.* 2007;16:38-50
126. SCHÖLMERICH J. Review article: systemic and topical steroids in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 (S4):66-74.
127. FARRELL RJ, KELLEHER D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol* 2003;178:339-346
128. REINISCH W, GASCHÉ C, WYATT J, MOSER G, LOCHS H, VOGELSANG H, GANGL A. Steroid dependency in Crohn's disease. *The Lancet* 1995;345:859.
129. GOLLOP JH, PHILLIPS SF, MELTON LJ 3RD, ZINSMEISTER AR. Epidemiologic aspects of Crohn's disease: a population based study in Olmsted County, Minnesota, 1943-1982. *Gut.* 1988;29:49-56.
130. SWAMINATH A, KORNBLUTH A. Optimizing drug therapy in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007 Dec;9(6):513-20

131. SARO C, DE LA COBA C, CASADO MA, MORALES JM, OTERO B. Resource use in patients with Crohn's disease treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1313-23.
132. LÖWENBERG M, PEPPELENBOSCH M, HOMMES D. Biological therapy in the management of recent-onset Crohn's disease: why, when and how? *Drugs.* 2006;66:1431-9.
133. BEAUGERIE L, SEKSIK P, NION-LARMURIER I, GENDRE JP, COSNES J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):650-6.
134. SANDS BE, ARSENAULT JE, ROSEN MJ, ALSAHLI M, BAILEN L, BANKS P, BENSEN S, BOUSVAROS A, CAVE D, COOLEY JS, COOPER HL, EDWARDS ST, FARRELL RJ, GRIFFIN MJ, HAY DW, JOHN A, LIDOFISKY S, OLANS LB, PEPPERCORN MA, ROTHSTEIN RI, ROY MA, SALETTA MJ, SHAH SA, WARNER AS, WOLF JL, VECCHIO J, WINTER HS, ZAWACKI JK. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2712-8.
135. LICHTENBERG P, HERESCO-LEVY U, NITZAN U. The ethics of the placebo in clinical practice. *Med Ethics* 2004;30:551-554
136. WITTE J, SHIVANANDA S, LENNARD-JONES JE, BELTRAMI M, POLITI P, BONANOMI A, TSIANOS EV, MOUZAS I, SCHULZ TB, MONTEIRO E, CLOFENT J, ODES S, LIMONARD CB, STOCKBRÜGGER RW, RUSSEL MG. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality,

- morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol*. 2000 Dec;35(12):1272-7.
137. LENNARD-JONES JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2-6
138. SILVERBERG MS, SATSANGI J, AHMAD T, ARNOTT ID, BERNSTEIN CN, BRANT SR, CAPRILLI R, COLOMBEL JF, GASCHE C, GEBOES K, JEWELL DP, KARBAN A, LOFTUS JR EV, PEÑA AS, RIDDELL RH, SACHAR DB, SCHREIBER S, STEINHART AH, TARGAN SR, VERMEIRE S, WARREN BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5-36
139. DOMÈNECH E, NOS P, PAPO M, LÓPEZ-SAN ROMÁN A, GARCIA-PLANELLA E, GASSULL MA. 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease and previous digestive intolerance of azathioprine. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jan;40(1):52-5.
140. BERMEJO F, LÓPEZ SAN ROMÁN A, ALGABA A, VAN DOMSELAAR M, GISBERT JP, CARNEROS JA, GARRIDO E, VALER MP, RODRÍGUEZ-GANDÍA MA, PIQUERAS B. Mercaptopurine rescue after azathioprine-induced liver injury in inflammatory bowel disease. Congress of the American Gastroenterological Association, Chicago 2009.

141. DOMÈNECH E, GARCIA-PLANELLA E, BERNAL I, ROSINACH M, CABRÉ E, FLUVIÀ L, BOIX J, GASSULL MA. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:2061-5.
142. GISBERT JP, ALONSO-COELLO P, PIQUÉ JM. ¿Cómo localizar, elaborar, evaluar y utilizar guías de práctica clínica? *Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr;31(4):239-57.
143. LEEMIS LM, TRIVEDI KS. A Comparison of Approximate Interval Estimators for the Bernoulli Parameter. *Am Stat* 1996; 50:63-68.
144. THOMPSON SG, SHARP SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: A comparison of methods. *Stat Med* 1999;18:2693–708.
145. DEEKS JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. In Egger M, Smith GD, Altman DG (eds). *Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context.* London: BMJ Books; 2001:248-282.
146. ZAMORA J, ABRAIRA V, MURIEL A, KHAN KS, COOMARASAMY A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Medical Research Methodology* 6:31 (2006).
147. SARO GISMERA C, Riestra Menéndez S, Milla Crespo A et al. *An Med Interna* 2003;20:3-9. Incidencia y prevalencia en enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Estudio asturiano en cinco áreas (EIICEA).

148. SARO GISMERA, C., Riestra Menendez, S., Sanchez Fernandez, R. et al. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en cinco áreas de Asturias: España. An. Med. Interna (Madrid), mayo 2003, vol.20, no.5, p.16-22. ISSN 0212-7199.
149. COSNES J, CATTAN S, BLAIN A, BEAUGERIE L, CARBONNEL F, PARC R, GENDRE JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2002;8:244-50.
150. SINGLETON JW, LAW DH, KELLEY ML JR, MEKHJIAN HS, STURDEVANT RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. Gastroenterology. 1979;77:870-82
151. VERMEIRE S, VAN ASSCHE G, RUTGEERTS P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:3-12.
152. D'HAENS G, BAERT F, VAN ASSCHE G, CAENEPEEL P, VERGAUWE P, TUYNMAN H, DE VOS M, VAN DEVENTER S, STITT L, DONNER A, VERMEIRE S, VAN DE MIEROP FJ, COCHE JC, VAN DER WOUDE J, OCHSENKÜHN T, VAN BODEGRAVEN AA, VAN HOOTEGEM PP, LAMBRECHT GL, MANA F, RUTGEERTS P, FEAGAN BG, HOMMES D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet. 2008 Feb 23;371(9613):660-7

153. MARKOWITZ J, GRANCHER K, KOHN N, LESSER M, DAUM F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119:895-902.
154. PUNATI J, MARKOWITZ J, LERER T, HYAMS J, KUGATHASAN S, GRIFFITHS A, OTLEY A, ROSH J, PFEFFERKORN M, MACK D, EVANS J, BOUSVAROS A, MOYER MS, WYLLIE R, OLIVA-HEMKER M, MEZOFF A, LELEIKO N, KELJO D, CRANDALL W; Pediatric IBD Collaborative Research Group. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Jul;14(7):949-54
155. VERNIER-MASSOUILLE G, BALDE M, SALLERON J, TURCK D, DUPAS JL, MOUTERDE O, MERLE V, SALOMEZ JL, BRANCHE J, MARTI R, LEREBOURS E, CORTOT A, GOWER-ROUSSEAU C, COLOMBEL JF. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1106-13.
156. COSNES J, NION-LARMURIER I, BEAUGERIE L, AFCHAIN P, TIRET E, GENDRE JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005 Feb;54(2):237-41.
157. LÓPEZ SAN ROMÁN A, VAN DOMSELAAR M, RIVERO M, REDONDO C, ARRIBAS R, REY A. Complete remission of a primary rectal lymphoma on ulcerative colitis, after withdrawal of azathioprine and infliximab. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:93-96

158. VAN DOMSELAAR M, LÓPEZ SAN ROMÁN A, REDONDO C, DEVESA M, LEDO A. TRASTORNOS linfoproliferativos asociados a enfermedad inflamatoria intestinal en una consulta monográfica. XI Reunión de la Asociación Española de Gastroenterología. Madrid, 6-8 de marzo de 2008
159. VAN DOMSELAAR M, LÓPEZ SAN ROMÁN A, LEDO A, REDONDO C, MILICUA JM. Lymphoprolipherative disorders diagnosed in an inflammatory bowel disease patient series. 16th United European Gastroenterology Week, Viena 2008.

Efficacy of the first systemic glucocorticoid course in inflammatory bowel disease. Systematic review and case series.

Glucocorticoids still remain as the first treatment option for acute moderate-severe flares of inflammatory bowel disease (IBD) in recently diagnosed patients. We wished to describe the short and long term-outcome of the first steroid course in a cohort of patients followed in an IBD clinic. Data were obtained from the IBD database of the Gastroenterology Department, Hospital "Ramón y Cajal", University of Alcalá, Madrid. Patients diagnosed with Crohn's disease or ulcerative colitis (1998 to 2004) were followed up until February 2007. We describe the outcome after 30 d and one year of the first systemic steroid course.

Results. 143 patients with ulcerative colitis (UC) and 131 with Crohn's disease (CD) were identified. In UC, 60.8% required steroid treatment, of which complete remission ensued in 65.1%, response in 19.3% and no response in 15.6%. After one year, 35.8% remained in remission, 61.7% were steroid-dependent or required immunomodulator treatment and 2.5% required surgery. In CD 78.6% required steroid treatment, of which complete remission was obtained in 64.6%, clinical response in 22.9% and no response in 12.5%. After a year, 40.2% remained in remission, 47.4% were steroid-dependent or required immunomodulator treatment and 12.37% required surgery. An older age at diagnosis and at the first steroid course predicted a poorer response.

A structured systematic review allowed us to identify similar outcomes in reported patients, but which a significantly lower need for surgery in our series, which we attribute to our early immunosuppression policy.